

BEST AVAILABLE COPY

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2002年8月29日 (29.08.2002)

PCT

(10)国際公開番号
WO 02/066445 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 239/94,
401/06, 401/12, 405/06, A61K 31/517, 31/5377, 31/551,
A61P 43/00, 35/00, 9/10, 17/06
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/01575
- (22) 国際出願日: 2002年2月21日 (21.02.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-45827 2001年2月21日 (21.02.2001) JP
特願2001-353525 2001年11月19日 (19.11.2001) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 三菱
ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA
CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市
中央区平野町二丁目6番9号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 北野 靖典
(KITANO,Yasunori) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中
央区 日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェル
ファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 河原 英
治 (KAWAHARA,Eiji) [JP/JP]; 〒565-0831 大阪府 吹
田市 五月が丘東7-8-5 O2 Osaka (JP). 鈴木 稔
(SUZUKI,Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区
日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェルファーマ株式
会社 東京本社内 Tokyo (JP). 阿部 大輔 (ABE,Daisuke)
[JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目

2番6号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内
Tokyo (JP). 中條 雅弘 (NAKAJOU,Masahiro) [JP/JP];
〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目2番
6号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo
(JP). 上田 直子 (UEDA,Naoko) [JP/JP]; 〒103-8405 東
京都 中央区 日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェル
ファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA,Hajime); 〒541-0044
大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目2番14号 藤村
大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

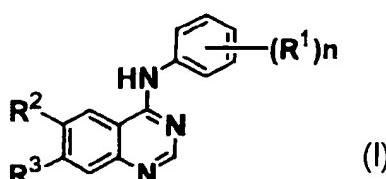
(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイド」を参照。

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: キナゾリン誘導体



(57) Abstract: Compounds represented by the following general formula (I): (I) pharmaceutically acceptable salts thereof, hydrates or solvates of the same or mixtures of optically active isomers, racemic compounds or diastereomers of the same which have an excellent protein kinase inhibitory activity specific to tyrosine and, therefore, are usable as drugs, in particular, remedies/preventives for various cancers, diseases caused by arteriosclerosis or psoriasis.

WO 02/066445 A1

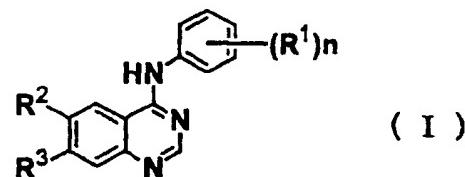
[統葉有]

WO 02/066445 A1



(57) 要約:

一般式 (I)



で表される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物は、優れたチロシン特異的プロテインキナーゼ阻害活性を有し、医薬、とくに各種癌、動脈硬化に起因する疾患、あるいは乾癬の治療・予防剤などとして有用である。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

明細書

キナゾリン誘導体

技術分野

5 本発明は、新規なキナゾリン誘導体に関する。さらに詳しくは、本発明はチロシン特異的プロテインキナーゼ（以下、チロシンキナーゼ）阻害活性を有するキナゾリン誘導体に関する。

また、本発明は、該キナゾリン誘導体及び薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物、該キナゾリン誘導体を含有するチロシンキナーゼ阻害剤、並びに
10 抗癌剤、動脈硬化に基づく疾患及び乾癬等のチロシンキナーゼの活性の亢進に起因する疾患に対する治療及び／又は予防薬に関する。

背景技術

癌の化学療法においては、DNA合成の阻害や細胞分裂を直接阻害する薬剤が多く用いられている。これらの薬剤は細胞毒性として働き、急速に分裂する癌細胞に対し有効な場合もあるが、多くの場合、その細胞毒性が癌細胞に限定されないため、正常細胞に対しても強い毒性を示し、その結果、このような薬剤を用いる化学療法では副作用が問題となっているのが現状である。上記以外のメカニズムで作用する別のアプローチとして、癌細胞に対する増殖抑制の選択性を高める
20 方法が知られている。

チロシンキナーゼは蛋白質中のチロシン残基をリン酸化する酵素であるが、細胞の分化、増殖や細胞内情報伝達系において重要かつ中心的な機能を司ることが良く知られている。同時にチロシンキナーゼ活性の制御の破綻は、細胞の分化・増殖や細胞内情報伝達機構の異常をもたらし、多くの疾患の発症に直接的に関与するものと考えられている。たとえば、動脈硬化 [Am. J. Physiol., 1991, 260 (4-part 1), C721-C730; Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 192(3), 13 19-1326. 等]、乾癬 [J. Invest. Dermatol., 1990, 95, 75-95] の他、チロシン

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

キナーゼ活性は正常細胞に比べより頻繁に腫瘍細胞において検出されることも見出されている [Cell, 1987, 50, 823]。なかでも HER 2 (ErbB2 または Neu とも呼ばれる)、EGF受容体等の増殖因子受容体チロシンキナーゼ（以下、受容体チロシンキナーゼと記載する。）は癌の形成への関与が大きいことが明らかとなってきており、ヒト癌において受容体チロシンキナーゼ活性が亢進していることも見出されている [Cancer Res., 1991, 51, 4430-4435; Cancer Res., 1992, 52, 3636-3641; Cancer Chemother. Pharmacol., 1993, 32, 1-19. 等]。さらに、これら受容体チロシンキナーゼは脳、肺、胃、腸、脾、頭頸部、食道、膀胱、腎、前立腺、卵巣、乳、子宮、甲状腺等、多くの腫瘍に過剰に発現していることが示されている [Med. Bull., 1991, 47, 87; Expert. Opin. Invest. Drugs, 1994, 3 (6), 577-595; 特開平5-208911]。また癌の転移に関係の深い血管新生においても EGF レセプターの関与が示されている [J. Biol. Chem., 1995, 270, 895-898; Cancer Res., 1995, 55, 3772-3776]。したがって、チロシンキナーゼを阻害する薬剤が上記疾患の予防や治療薬のみならず、新しい作用機序を有し、多くの癌種に適応しうる副作用の少ない抗癌剤として有用であると考えられる。これまで種々のチロシンキナーゼ阻害剤が研究されており、特開平6-73025号公報、特開平5-208911号公報、日本特許第2994165号公報、特表平12-508657号公報あるいはまた Diane H. Boschelli により最近の論文 [Drugs of the Future 1999 24(6), 515-537;]で開示されているが、未だ実用に至っていない。

EGF受容体、HER 2、erbB3 そして erbB4 の4種の受容体はともに erbB ファミリーに属し、これら受容体同士はヘテロ複合体を形成し細胞内情報伝達に相互作用が見られる [J. Clin. Oncol. 2001 19(18s), 32s-40s]。例えば、EGF受容体とHER 2 の共発現により EGF受容体単独による癌化がさらに加速されることが知られている [Cell 1987 58, 287-292]。そして、乳癌、口腔癌、肺癌等において EGF受容体とHER 2 の共発現があると予後不良になるとの報告がある [Clin. Cancer Res. 1999 5, 4164-4174]。また、乳癌

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

においてはEGF受容体とHER2の共発現は内分泌療法抵抗性と関連しているとの報告もある [J. Steroid Biochem. 1989 34, 123-131]。

本発明はEGF受容体チロシンキナーゼを阻害する薬剤そしてEGF受容体チロシンキナーゼとHER2チロシンキナーゼの両方を阻害する薬剤を見いだすこととした。EGF受容体とHER2のデュアル阻害剤は単独のキナーゼにしか作用しない薬剤に比べ適応疾患が広い有利性があるのみならず、デュアル阻害の相乗作用によってより強力な治療効果が得られる点で優れている。

本発明化合物は持続的な酵素阻害作用を持ち、従来から報告されている可逆的な阻害剤に比べて優れた治療効果を得ることができる。

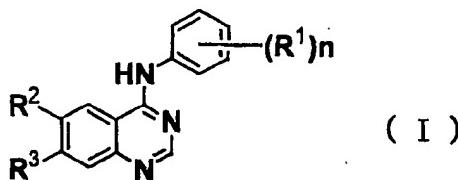
10

発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を進めた結果、特定構造のキノリン誘導体が強いチロシンキナーゼ阻害活性と癌細胞増殖抑制作用を有することを見出し、本発明に到達した。

15 即ち本発明の要旨は、

(1) 下記一般式 (I)



[式中、nは0～3の整数を表し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁～C₅アルキル基、C₁～C₅アルコキシ基、-S(O)_fR¹³ (式中、fは0～2の整数を表し、R¹³はC₁～C₅アルキル基を表す。)、-NR¹⁴R¹⁵ (式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素原子、C₁～C₅アルキル基、C₁～C₅アルカノイル基又はC₁～C₅アルキルスルホニル基を表す。)、C₂～C₅アルケニル基又はC₂～C₅アルキニル基を表し、

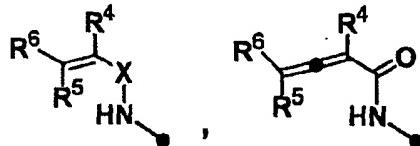
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

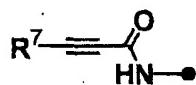
R²、R³のいずれか一方は、

R²⁷SO₂NH—（式中、R²⁷はモルホリノ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表す。）、(R²⁸SO₂)₂N—（式中、R²⁸はモルホリノ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表す。）、C₁～C₅アルコキシ基、M

5 e COCH₂CO—、Me SCH₂CH₂CO—、NCCH₂CO—、



(式中、Xは-C(O)—又はSO₂—を表し、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、モルホリノ基、4-C₁～C₅アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ(C₁～C₅アルキル)アミノで置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表す。)、又は、



(式中、R⁷はハロゲン原子、モルホリノ基、4-C₁～C₅アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ(C₁～C₅アルキル)アミノで置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表す。)を表し、

15 R²、R³の残りの一方が、



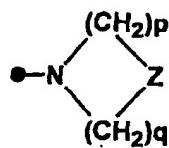
(式中、R⁸、R⁹はそれぞれ独立して、a) 水素原子、b) ヒドロキシ基もしくはC₁～C₅アルコキシ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表わすか、c) R⁸とR⁹が一緒になってC=Oを表わすか、又はd) R⁸とR⁹が一緒になって環を形成し、-O-、-S-、-NR¹⁰（式中、R¹⁰は水素原子又はC₁～C₅アルキル基を表す。）を介していてもよいC₃～C₈のシクロアルキレンを表し、mは0～3の整数を表し、R¹¹、R¹²はそれぞれ独立して水素原子又はC

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

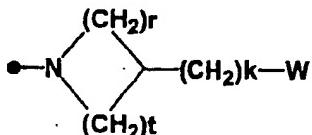
- $\sim C_1$ ～ C_5 アルキル基を表し、Yは、水素原子、ヒドロキシ基、 C_1 ～ C_5 アルコキシ基、 C_1 ～ C_5 アルカノイルオキシ基、 $-N(R^{16})-(CO)u-(CR^{17}R^{18})v$ 、 $-(CO)j-R^{19}$ （式中、 R^{16} は、a）水素原子、又はb）シアノ基もしくは C_1 ～ C_5 アルコキシ基で置換されていてもよい C_1 ～ C_5 アルキル基を表し、 R^{17} 、 R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子又は C_1 ～ C_5 アルキル基を表し、uおよびjは0又は1を表し、vは1～5の整数を表し、 R^{19} は、水素原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、 C_1 ～ C_5 アルコキシ基、モルホリノ基、4- C_1 ～ C_5 アルキルピペラジン-1-イル又はジ（ C_1 ～ C_5 アルキル）アミノを表す。
- ただし、uおよびjが同時に0を表わす場合にはvは2～5の整数を表す。}、

10



15

- {式中、pおよびqはそれぞれ独立して2もしくは3の整数を表し、Zは $-O-$ 、 $-S(O)_g-$ （式中、gは0～2の整数を表す。）、カルボニル基又は $-NR^{20}$ 、 $-(R^{20})^2$ （式中、 R^{20} はa）水素原子、b） C_1 ～ C_5 アルキルスルホニル基、c） C_1 ～ C_5 アルカノイル基、d） C_1 ～ C_5 アルコキシカルボニル基、又はe）シアノ基、ヒドロキシ基もしくは C_1 ～ C_5 アルコキシ基で置換されていてもよい C_1 ～ C_5 アルキル基を表す。}、又は、



20

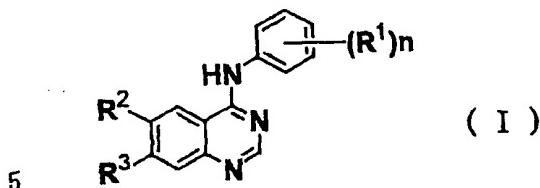
- {式中、rおよびtはそれぞれ独立して1～3の整数を表し、kは0又は1を表し、Wは水素原子、ヒドロキシ基、 C_1 ～ C_5 アルコキシ基、 C_1 ～ C_5 アルカノイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、ジ（ C_1 ～ C_5 アルキル）アミノ基、モルホリノ基、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4- C_1 ～ C_5 アルキルピペラジン-1-イル又はCONR^{21}R^{22}（式中、R^{21}、R^{22}はそれぞれ独立して、水素原子又は C_1 ～ C_5 アルキル基を表す。）を表す。}を表す。]

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

表されるキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(2) 下記一般式 (I)

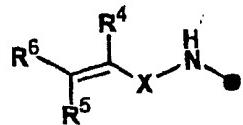


[式中、nは1又は2の整数を表し、R¹はハロゲン原子、シアノ基、C₁～C₅アルキル基、C₁～C₅アルコキシ基、-S(O)_fR¹³ (式中、fは0～2の整数を表し、R¹³はC₁～C₅アルキル基を表す)、-NR¹⁴R¹⁵ (式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素原子、C₁～C₅アルキル基、C₁～C₅アルカノイル基又はC₁～C₅アルキルスルホニル基を表す)、又はC₂～C₅アルキニル基を表し、

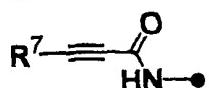
R²、R³のいずれか一方は、

R²⁷SO₂NH- (式中、R²⁷はモルホリノ基で置換されていてよいC₁～C₅アルキル基を表す)、(R²⁸SO₂)₂N- (式中、R²⁸はモルホリノ基で置換されていてよいC₁～C₅アルキル基を表す)、C₁～C₅アルコキシ基、MeCO-

CH₂CO-、MeSCH₂CH₂CO-、NCC₂CO-、



(式中、Xは-C(O)-又はSO₂-を表し、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、モルホリノ基、4-C₁～C₅アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ(C₁～C₅アルキル)アミノで置換されていても良いC₁～C₅アルキル基を表す。)、又は、



WO 02/066445

PCT/JP02/01575

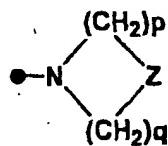
(式中、R⁷はC₁～C₅アルキル基を表す。)を表し、

R²、R³の残りの一方が、

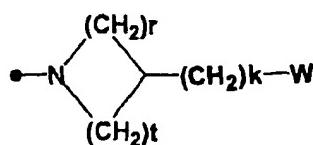


または

- 5 (式中、R⁸、R⁹はそれぞれ独立して、a) 水素原子、b) C₁～C₅アルコキシ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表し、mは0～3の整数を表し、R¹¹、R¹²はそれぞれ独立して水素原子又はC₁～C₅アルキル基を表し、Yは、水素原子、ヒドロキシ基、C₁～C₅アルコキシ基、C₁～C₅アルカノイルオキシ基、-N(R¹⁸)-(CO)u-(CR¹⁷R¹⁸)v-(CO)j-R¹⁹ (式中、R¹⁶は、水素原子、又はシアノ基もしくはC₁～C₅アルコキシ基で置換されていても良い
- 10 C₁～C₅アルキル基を表し、R¹⁷、R¹⁸はそれぞれ独立して、水素原子又はC₁～C₅アルキル基を表し、uおよびjは0又は1を表し、vは1～5の整数を表し、R¹⁹は、水素原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、C₁～C₅アルコキシ基、モルホリノ基、4-C₁～C₅アルキルピペラジン-1-イル又はジ(C₁～C₅アルキル)アミノを表すが、uおよびjが同時に0を表わす場合にはvは
- 15 2～5の整数を表す。}、



- {式中、pおよびqはそれぞれ独立して2もしくは3の整数を表し、Zは-O-、カルボニル基又はNR²⁰ (式中、R²⁰は水素原子、C₁～C₅スルホニル基、C₁～C₅アルカノイル基、C₁～C₅アルコキシカルボニル基、又はシアノ基もしくはC₁～C₅アルコキシ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表す。)を表す。}、又は、

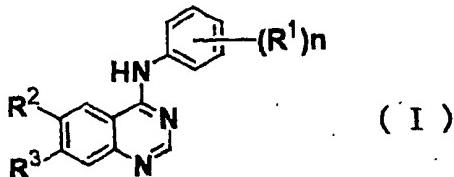


WO 02/066445

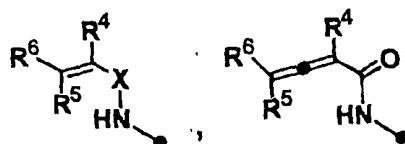
PCT/JP02/01575

{式中、r および t はそれぞれ独立して 1 ~ 3 の整数を表し、k は 0 又は 1 を表し、W は水素原子、ヒドロキシ基、C₁ ~ C₅アルコキシ基、C₁ ~ C₅アルカノイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、ジ(C₁ ~ C₅アルキル)アミノ基、モルホリノ基、又は CONR²¹R²² (式中、R²¹、R²²はそれぞれ独立して、水素原子又はC₁ ~ C₅アルキル基を表す。) を表す。} を表す。] で表される請求項 1 記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(3) 下記一般式 (I)



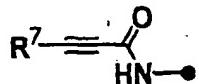
[式中、n は 0 ~ 3 の整数を表し、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁ ~ C₅アルキル基、C₁ ~ C₅アルコキシ基、-S(O)_f、R¹³ (式中、f は 0 ~ 2 の整数を表し、R¹³ は C₁ ~ C₅アルキル基を表す。)、-NR¹⁴ R¹⁵ (式中、R¹⁴ および R¹⁵ はそれぞれ独立して水素原子、C₁ ~ C₅アルキル基、C₁ ~ C₅アルカノイル基又は C₁ ~ C₅アルキルスルホニル基を表す。)、C₂ ~ C₅アルケニル基又は C₂ ~ C₅アルキニル基を表し、R² は、



(式中、X は -C(O) - 又は -SO₂ - を表し、R⁴、R⁵ および R⁶ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、モルホリノ基、4-C₁ ~ C₅アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ(C₁ ~ C₅アルキル)アミノで置換されていても良い C₁ ~ C₅アルキル基を表す。)、又は、

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

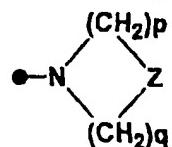


(式中、 R^7 はハロゲン原子、モルボリノ基、4- C_1 ~ C_5 アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ(C_1 ~ C_5 アルキル)アミノで置換されていても良い C_1 ~ C_5 アルキル基を表す。)を表し、

5 R^3 が、

{式中、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基もしくは C_1 ~ C_5 アルコキシ基で置換されていてもよい C_1 ~ C_5 アルキル基を表わすか、 R^8 と R^9 が一緒になって $C=O$ を表すか、又は R^8 と R^9 が一緒になって環を形成し、10 -O-、-S-、-NR¹⁰- (式中、 R^{10} は水素原子又は C_1 ~ C_5 アルキル基を表す。)を介していてもよい C_3 ~ C_8 のシクロアルキレンを表し、 m は0~3の整数を表し、 R^{11} 、 R^{12} はそれぞれ独立して水素原子又は C_1 ~ C_5 アルキル基を表し、

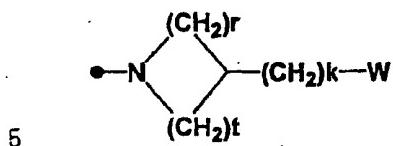
Y は、水素原子、ヒドロキシ基、 C_1 ~ C_5 アルコキシ基、 C_1 ~ C_5 アルカノイルオキシ基、-N(R^{16})-(CO)_u-(CR¹⁷R¹⁸)_v-(CO)_j-R¹⁹ (式中、 R^{18} は、水素原子、又はシアノ基もしくは C_1 ~ C_5 アルキコキシ基で置換されていても良い C_1 ~ C_5 アルキル基を表し、 R^{17} 、 R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子又は C_1 ~ C_5 アルキル基を表し、 u および j は0又は1を表し、 v は1~5の整数を表し、 R^{19} は、水素原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、 C_1 ~ C_5 アルコキシ基、モルボリノ基、4- C_1 ~ C_5 アルキルピペラジン-1-イル又はジ(C_1 ~ C_5 アルキル)アミノ基を表す。)、



WO 02/066445

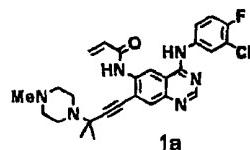
PCT/JP02/01575

(式中、 p および q はそれぞれ独立して 2 もしくは 3 の整数を表し、 Z は $-O-$ 、
 $-S(O)_g-$ (式中、 g は 0 ~ 2 の整数を表す。)、カルボニル基又は $-NR^{20}$
 $-$ (式中、 R^{20} は水素原子、またはシアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置
 換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。) を表す。}、又は、



(式中、 r および t はそれぞれ独立して 1 ~ 3 の整数を表し、 k は 0 又は 1 を表
 し、W は水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイ
 ルオキシ基、カルボキシリル基、シアノ基、ジ ($C_1 \sim C_5$ アルキル基) アミノ基、
 モルホリノ基、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4- $C_1 \sim C_5$ ア
 10 ルキルピペラジン-1-イル又は $-CONR^{21}R^{22}$ (式中、 R^{21} 、 R^{22} はそれ
 ぞれ独立して、水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。) を表す。} を表す。]
 で表される前記 (1) または (2) に記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学
 的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もし
 くはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

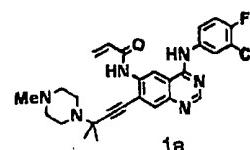
15 (4) 下記式 (1a)



で表される前記 (1) から (3) のいずれか 1 に記載の化合物もしくはその薬学
 的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もし
 くはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

20 (5) 薬学的に許容される塩が、トシリ酸の塩である前記 (4) 記載の化合物。

(6) 下記式 (1a)



WO 02/066445

PCT/JP02/01575

で表される化合物のトシリ酸の塩の結晶。

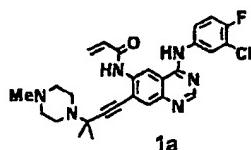
(7) 粉末X線回折パターンにおいて下記に示す特徴的吸収ピーク(2θ)のうちのいずれか1、いずれか2、いずれか3、いずれか4、いずれか5、いずれか6、又は、すべてのピークを有する前記(6)記載の結晶。

5 特徴的ピーク(2θ、±0.2°)

3.3°、6.6°、7.5°、9.4°、13.9°、17.4°、
19.1°

(8) 水和物が1/2水和物である前記(4)記載の化合物。

(9) 下記式(1a)



10

で表される化合物の1/2水和物の結晶。

(10) 粉末X線回折パターンにおいて下記に示す特徴的吸収ピーク(2θ)のうちのいずれか1、いずれか2、いずれか3、いずれか4、いずれか5、いずれか6、又は、すべてのピークを有する前記(9)記載の結晶。

15 特徴的ピーク(2θ、±0.2°)

7.1°、10.6°、11.9°、12.2°、13.8°、17.3°、
18.4°

(11) 前記(1)から(10)のいずれか1に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

20 (12) 前記(1)から(10)のいずれか1に記載の化合物を有効成分とするチロシン特異的プロテインキナーゼ阻害剤。

(13) チロシン特異的プロテインキナーゼが、EGF受容体チロシン特異的プロテインキナーゼである前記(12)記載の阻害剤。

25 (14) チロシン特異的プロテインキナーゼが、EGF受容体チロシン特異的プロテインキナーゼ及びHER2チロシン特異的プロテインキナーゼである前記

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

- (12) または (13) に記載の阻害剤。
- (15) 前記 (1) から (10) のいずれか 1 に記載の化合物を有効成分とするチロシン特異的プロテインキナーゼの活性の亢進に起因する疾患に対する治療及び／又は予防薬。
- 5 (16) 抗癌剤並びに動脈硬化に基づく疾患及び乾癬に対する治療及び／又は予防のための前記 (15) 記載の治療及び／又は予防薬に存する。
- なお以下本発明においてはこれらを単に「チロシンキナーゼ阻害剤」ともいう。

図面の簡単な説明

- 図 1 は、化合物 1a·1/2H₂O A型結晶体の XRD パターンを示す。
- 10 図 2 は、化合物 1a·2TsOH A型結晶体の XRD パターンを示す。

発明の詳細な説明

- 以下、本発明につき詳細に説明する。
- 本発明の化合物は前記一般式 (I) で表されるキナゾリン誘導体である。
- 前記一般式 (I) の各置換基において定義されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、C₁～C₆アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、ネオペンチル基等が挙げられ、C₁～C₆アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基等が挙げられ、C₂～C₆アルケニル基としては、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-メチルプロパン-1-イル基、2-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基等が挙げられ、C₂～C₆アルキニル基としては、エチニル基、1-プロピニル基、1-ブチニル基、1-ペンチニル基等、C₁～C₆アルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソバレリル基、バレリル基等が挙げられる。

本発明のキナゾリン誘導体は、公知の方法により相当する酸または塩基によっ

て塩に変換される。

塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、あるいはギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、⁵ p-トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等の有機酸との塩が挙げられる。またナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属との塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属との塩、あるいはアンモニウム塩、薬理学的に許容される有機アミン（テトラメチルアミン、¹⁰ トリエチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシエチルアミン）、リジン、アルギニン等）との塩が挙げられる。

本発明のキナゾリン誘導体は、各種の立体構造をとることができる。例えば、不斉炭素原子を中心に考えた場合、その絶対配置は（S）体、（R）体のいずれでもよく、又はラセミ体であってもよい。純粹な形態の光学異性体若しくはジアステレオ異性体、それら異性体の任意の混合物、又はラセミ体などは、いずれも本発明の範囲に包含される。

また、式（I）で表されるキナゾリン誘導体は、例えば水和物のような溶媒和ならびに非溶媒和の形で存在することが出来るものであり、本発明は、抗癌活性を有する全てのこの種の溶媒和形を包含する。

²⁰ 以下、表1～9に本発明化合物の好ましい具体例を示す。表中、Meはメチル基を、Etはエチル基を、Prはプロピル基を表す。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

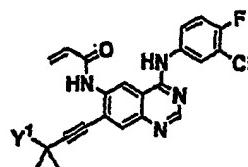


表 1

Y ¹	Y ¹	Y ¹
H ₂ N		
HMeN	<chem>CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>	<chem>CN(C)CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>
Me ₂ N	<chem>CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>	<chem>CCN(C)CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>
EtMeN	<chem>CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>	<chem>CCN(C)CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>
Et ₂ N	<chem>CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>	<chem>CCN(C)CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>
Me	<chem>CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>	<chem>CCN(C)CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>
MeO	<chem>CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>	<chem>CCN(C)CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>
MeO	<chem>CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>	<chem>CCN(C)CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>
EtO	<chem>CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>	<chem>CCN(C)CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>
MeO	<chem>CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>	<chem>CCN(C)CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>
NC	<chem>CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>	<chem>CCN(C)CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>
Me	<chem>CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>	<chem>CCN(C)CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>
MeH	<chem>CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>	<chem>CCN(C)CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>
O	<chem>CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>	<chem>CCN(C)CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>
MeN	<chem>CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>	<chem>CCN(C)CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>
O	<chem>CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>	<chem>CCN(C)CC1=CC=C(NC(=O)CN2CCNCC2)C=C1Cl</chem>

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

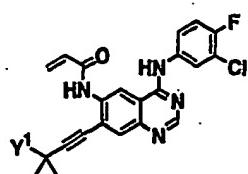


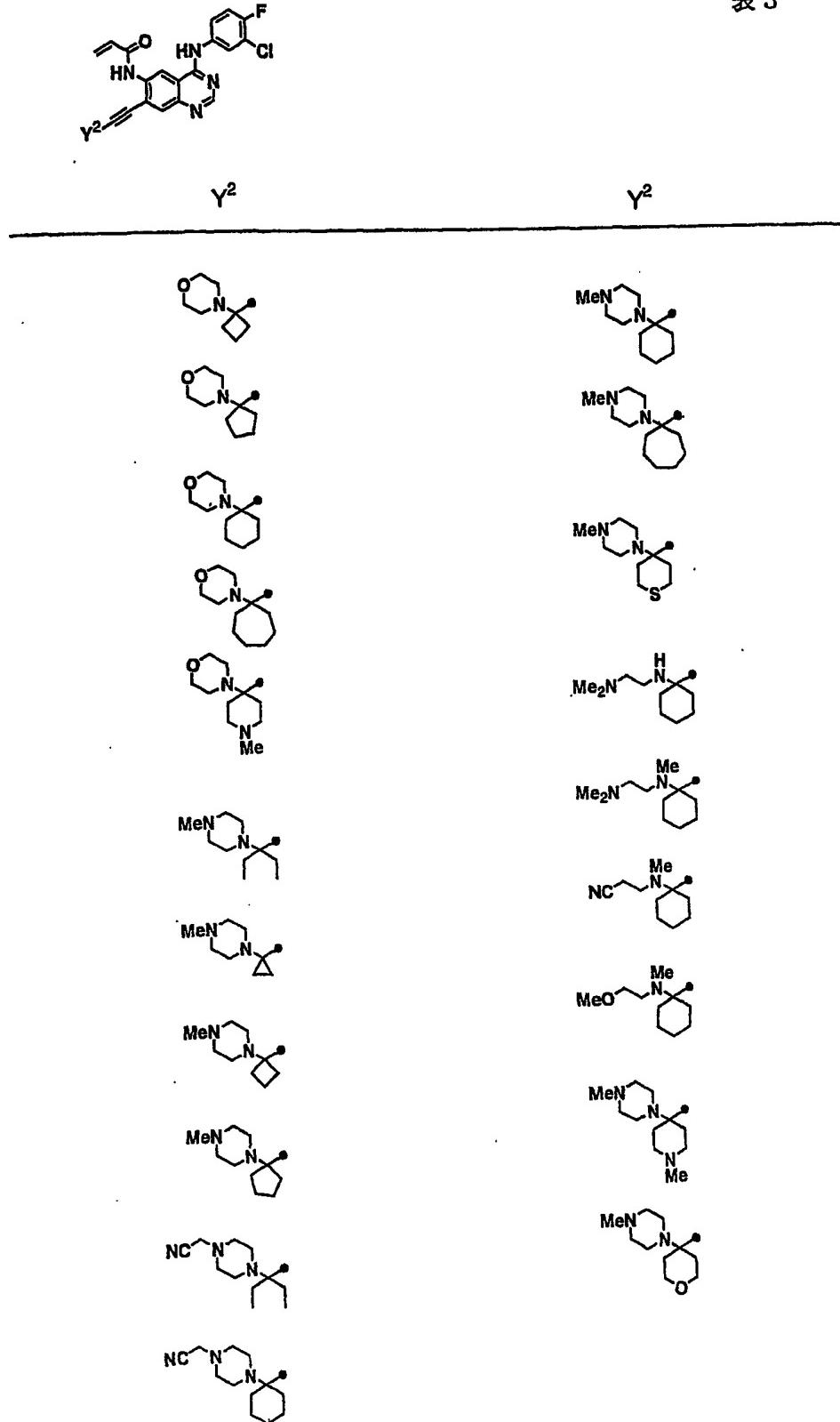
表 2

Y^1	Y^1	Y^1
<chem>Oc1ccncc1</chem>	<chem>Oc1ccncc1</chem>	<chem>CS(=O)(=O)N1CCCCC1</chem>
<chem>CN1CC(C)c2cc(O)cc(N1)cc2</chem>	<chem>Oc1ccncc1</chem>	<chem>CN1CCCCC1</chem>
<chem>Nc1ccncc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>CN1CCCCC1</chem>
<chem>MeNc1ccncc1</chem>	<chem>COc1ccncc1</chem>	<chem>CN1CCCCC1</chem>
<chem>EtNc1ccncc1</chem>	<chem>COc1ccncc1</chem>	<chem>COc1ccncc1</chem>
<chem>Pr^nNc1ccncc1</chem>	<chem>COc1ccncc1</chem>	<chem>C#Cc1ccncc1</chem>
<chem>NCc1ccncc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>COc1ccncc1</chem>
<chem>NCc1ccncc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>COc1ccncc1</chem>
<chem>AcNc1ccncc1</chem>	<chem>CC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>CCN</chem>
<chem>MeO2SN(c1ccncc1)C=O</chem>	<chem>CC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>CCN</chem>
<chem>MeO2Cc1ccncc1</chem>	<chem>c1ccncc1</chem>	<chem>CN1CCCCC1</chem>
<chem>MeOc1ccncc1</chem>	<chem>c1ccncc1</chem>	<chem>CCN</chem>
<chem>c1ccncc1</chem>	<chem>O=C1CCCCC1</chem>	<chem>CCN(c1ccncc1)C#N</chem>
<chem>MeOc1ccncc1</chem>	<chem>SN1CCCCC1</chem>	

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

表 3



WO 02/066445

PCT/JP02/01575



表 4

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

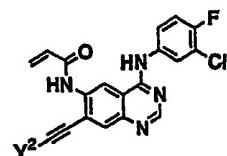
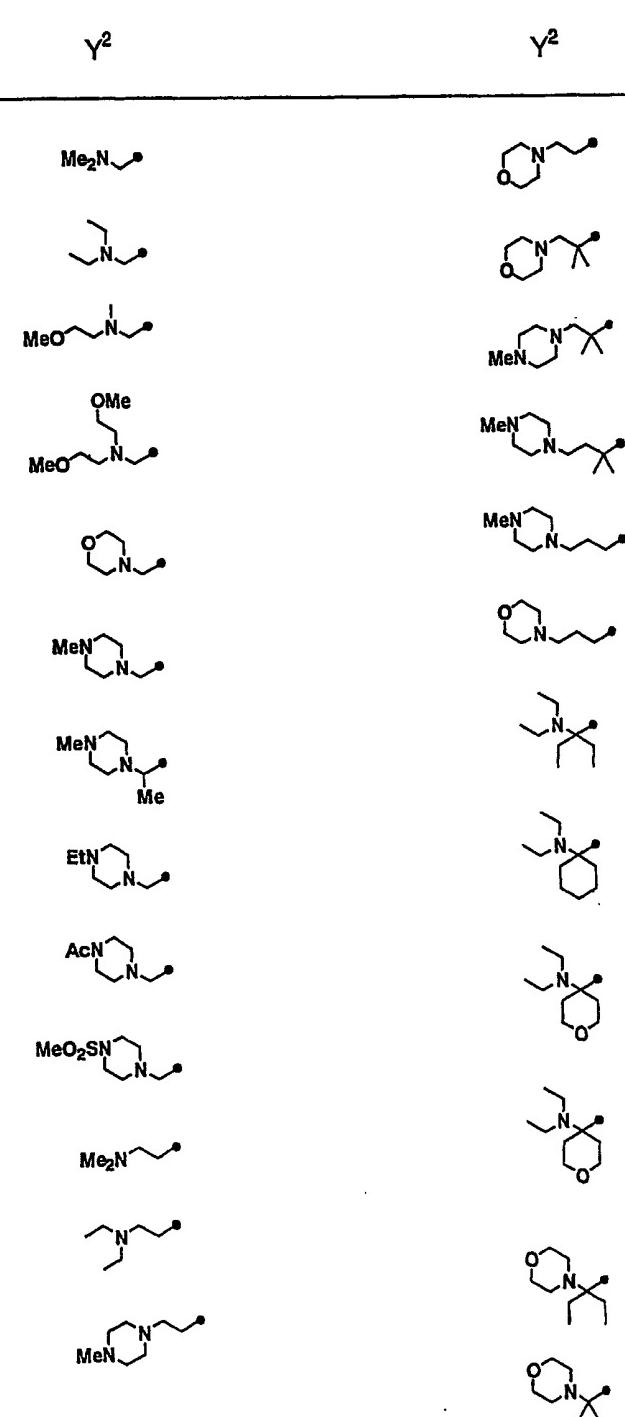


表 5



WO 02/066445

PCT/JP02/01575

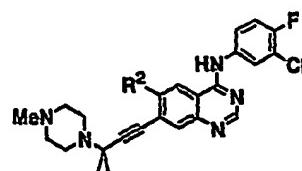


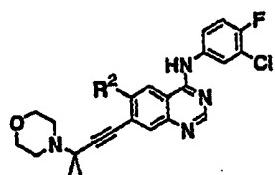
表 6

R^2	R^2	R^2
<chem>CC=CC(=O)N</chem>	<chem>CC=CC(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)N</chem>
<chem>CC(Cl)=CC(=O)N</chem>	<chem>CC(C)=CC(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)N</chem>
<chem>CC(C)=CC(=O)N</chem>	<chem>CC(C)CC(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)N</chem>
<chem>CC=C(Cl)C(=O)N</chem>	<chem>CC=C(Me)C(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)N</chem>
<chem>CC=C(Cl)C(=O)N</chem>	<chem>CC=C(Cl)C(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)N</chem>
<chem>CC=C(Br)C(=O)N</chem>	<chem>CC=C(Br)C(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)N</chem>
<chem>CC(F)(F)C(F)(F)C(=O)N</chem>	<chem>CC(F)(F)C(F)(F)C(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)N</chem>
<chem>CC=C(N)CC(=O)N</chem>	<chem>CC=C(Cl)C(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)N</chem>
<chem>CC=C(N)CC(=O)N</chem>	<chem>CC=C(Cl)C(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)N</chem>
<chem>CC=C(N)CC(=O)N</chem>	<chem>CC=C(F)C(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)N</chem>
<chem>CC=C(N)CC(=O)N</chem>	<chem>CC=C(Br)C(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)N</chem>
<chem>CC=C(OCC1CCOC1)CC(=O)N</chem>	<chem>CC=C(N)CC(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)N</chem>
<chem>CC=C(OCC1CCOC1)CC(=O)N</chem>	<chem>CC=C(F)C(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)N</chem>
<chem>CC=C(OCC1CCOC1)CC(=O)N</chem>	<chem>CC=C(Br)C(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)N</chem>
<chem>CC=C(OCC1CCOC1)CC(=O)N</chem>	<chem>CC=C(N)CC(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)S(=O)(=O)N</chem>
<chem>CC=C(OCC1CCOC1)CC(=O)N</chem>	<chem>CC=C(F)C(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)S(=O)(=O)N</chem>
<chem>CC=C(OCC1CCOC1)CC(=O)N</chem>	<chem>CC=C(Br)C(=O)N</chem>	<chem>CC#C(=O)S(=O)(=O)N</chem>

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

表 7



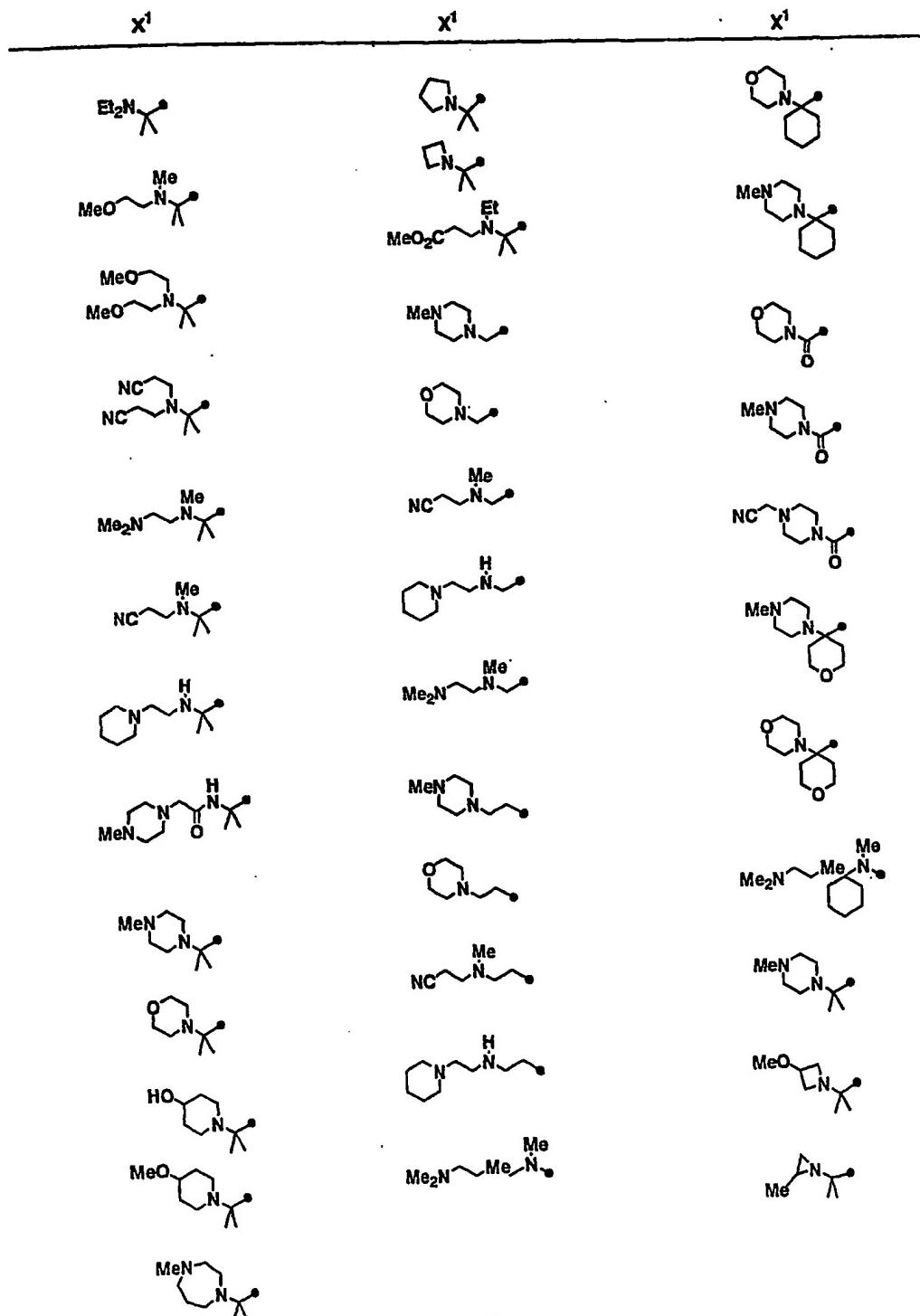
R^2	R^2	R^2
$\text{Me}=\text{CHCOHN}\bullet$	$\text{CH}_2=\text{CHCOHN}\bullet$	$\text{C}\equiv\text{CCOHN}\bullet$
$\text{Cl}=\text{CHCOHN}\bullet$	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{COHN}\bullet$	$\text{MeC}\equiv\text{CCOHN}\bullet$
$\text{CH}_2=\text{CHCOHN}\bullet$	$\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COHN}\bullet$	$\text{EtC}\equiv\text{CCOHN}\bullet$
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{COHN}\bullet$	$\text{MeCH}_2\text{CH}_2\text{COHN}\bullet$	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{C}\equiv\text{CCOHN}\bullet$
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{COHN}\bullet$	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{COHN}\bullet$	$\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCOHN}\bullet$
$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{COHN}\bullet$	$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{COHN}\bullet$	$\text{O}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCOHN}\bullet$
$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COHN}\bullet$	$\text{CF}_3\text{C}\equiv\text{CCOHN}\bullet$	$\text{MeNCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCOHN}\bullet$
$\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COHN}\bullet$	$\text{ClC}\equiv\text{CCOHN}\bullet$	$\text{MeNCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CHCOHN}\bullet$
$\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COHN}\bullet$	$\text{FC}\equiv\text{CCOHN}\bullet$	$\text{O}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CHCOHN}\bullet$
$\text{MeNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COHN}\bullet$	$\text{BrC}\equiv\text{CCOHN}\bullet$	
$\text{O}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COHN}\bullet$	$\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CHCOHN}\bullet$	$\text{MeC}\equiv\text{CSO}_2\text{HN}\bullet$
$\text{O}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COHN}\bullet$	$\text{O}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CHCOHN}\bullet$	$\text{MeCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CHSO}_2\text{HN}\bullet$
$\text{O}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COHN}\bullet$		

WO 02/066445

PCT/JP02/01575



表 8



WO 02/066445

PCT/JP02/01575

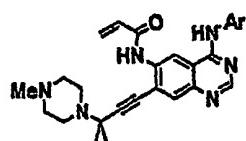


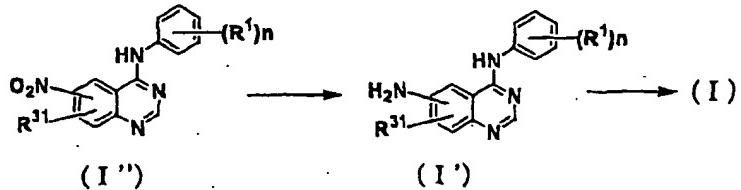
表 9

Ar	Ar	Ar

WO 02/066445

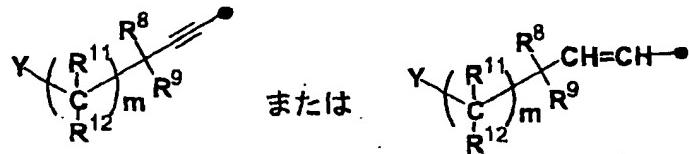
PCT/JP02/01575

前記一般式 (I) で表される化合物のうち、R²、R³のいずれか一方が、アミド結合を含む化合物は、例えば次のようなルートで製造できる (Scheme 1)。



(Scheme 1)

[式中、R³¹は、



5

(式中、各記号は前記と同義である。)を表し、またR³¹はキナゾリン環の6一位または7一位のいずれか一方に結合し、-NH₂および-NO₂は残りの一方と結合
その他の記号は前記と同義である。]

化合物 (I') を例えればテトラヒドロフラン (以下、THFと記す。)、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド (以下、DMFと記す。)、ジメチルスルホキシド (以下、DMSOと記す。)、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中、メタノール、t-ブタノール、水等のプロトン性極性溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、0～10等量のトリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (以下、DMA Pと記す。) 等の含窒素塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基の存在下、あるいは非存在化、対応するスルホン酸クロリド、スルホン酸無水物、酸クロリドあるいは酸無水物を-20℃～+200℃で5分間～48時間反応させる方法、または対応するスルホン酸、またはカルボン酸と、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド類、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド等の活性化剤を共存させる縮合反応により化合物 (I) を製造することができる。また2-ハ

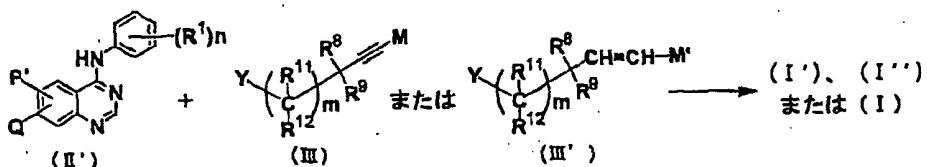
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

ロエチルスルホニルハライドと化合物(I')とを、過剰のトリエチルアミン等の塩基存在下、あるいは塩基で処理することによりビニルスルホニアミド体が、また化合物(I')とジケテンとをトルエン、アセトニトリル等の溶媒中で反応させることによりアセチルアセトアミド体が製造できる。

- 5 化合物(I')は対応するニトロ化合物(I'')をTHF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒、DMF、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中、メタノール、エタノール、水等のプロトン性極性溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、0.1~10等量の塩酸、硫酸等の鉱酸、酢酸等の有機酸の存在下、もしくは非存在下、1~50等量の還元鉄、亜鉛末、
10 あるいは塩化スズ等で+20°C~+200°Cの温度で5分間~48時間反応させることにより製造できるが、0.1~10等量のFeCl₃等の鉄塩存在下、ヒドラジンを5分間~48時間を反応させる方法、あるいは例えばLiAlH₄、NaBH₄、NaAlH₂(OCH₂CH₂OMe)₂等の金属錯化合物、NaH等の金属水素化物による還元方法によって製造してもよい。
- 15 上記一般式(I')、(I'')および(I)の化合物は、また、次のような方法で製造できる。

(Scheme 2)



- (式中、P'はアミノ基、ニトロ基、アルコキシ基、またはスルホニアミド、アクリルアミド等のアミド基を表し、Qはハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニル(O Tf)等の脱離基を表し、P'およびQはキナゾリン環の6一位または7一位に結合する；Mは水素原子、Li、MgBr、SnR₃、B(OR)₂；M'はLi、MgBr、SnR₃、AlR₂、B(OR)₂、ZrCp₂C1(式中、Rは水素原子または低級アルキル基、Cpはシクロペンタジエニル基を表す)等の金属
20

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

原子(団)またはBr、I等のハロゲン原子を表す;その他は既に定義した通り)

化合物(II')と化合物(III)あるいは化合物(III')を例えればTHF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、DMF、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中、メタノール、tert-ブタノール、水等のプロトン性極性溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、0~10等量のトリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン等の含窒素塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、フッ化セシウム等の無機塩基、0.001~0.5等量のPd(PPh₃)₄、Pd(OAc)₂、PdCl₂(PPh₃)₂等のパラジウム錯体、0.001~0.5等量のCuI等の銅化合物の存在下、あるいは非存在下、+20℃~+200℃で5分間~4時間反応させることにより化合物(I')、(I'')または(I)を製造することができる。この際、化合物(III)(M=H)をTHF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒中で例えれば、ブチルリチウム等のアルキルリチウム、臭化エチルマグネシウム等グリニヤ反応剤を作用させて調製できるアセチリド(III)[M=Li, MgX(Xはハロゲン原子を表す)]を用いてもよく、さらにこれに、例えれば塩化トリアルキルスズ化合物、塩化亜鉛やトライアルコキシホウ素化合物と作用させて調製できる(III)[M=SnR₃, ZnCl, B(OR')₂] (式中、Rは低級アルキル基、R'は水素原子または低級アルキル基を表す)を用いることもできる。また(III')(M'=Br, I)の場合、この(III')(M'=Br, I)と(II')を例えれば、THF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、DMF、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中、メタノール、tert-ブタノール、水等のプロトン性極性溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、0~10等量のトリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン等の含窒素塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、フッ化セシウム等の無機塩基、0.001~0.5等量のPd(PPh₃)₄、Pd(OAc)₂、PdCl₂(PPh₃)₂あるいはPd/C等のパラジウム錯体の存在下、0.5~5等量のヘキサメチルジシン、ビス(ピナコラート)ジボランを共存させることによっても上記一般式(I')、(I'')または(I)で表される化合物を製造できる。また(III')(M'=Br, I)を例

WO 02/066445

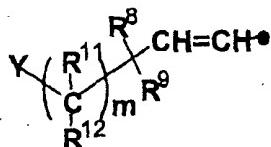
PCT/JP02/01575

えば、THF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒中、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等でリチオ化し、(III') ($M' = Li$)とした後、0.001~0.5等量の $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 等のパラジウム錯体とともに、(II')と反応させても製造できる。

5 化合物(II') ($P' = NO_2$) から化合物(II') ($P' = NH_2$)への変換方法は、上述した化合物(I'')から(I')への還元方法を用いることができ、(II') ($P' = NH_2$)から(II') (P' はスルホンアミド、アクリルアミド等のアミド基を表す)への変換方法は、上述した化合物(I')から(I)への縮合反応を用いることができる。

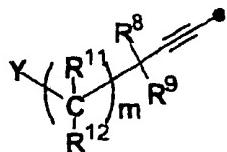
10 また、上記一般式(I)で表される化合物のうち、 R^2 、 R^3 のいずれか一方がアルコキシ基で表される化合物も化合物(II') (P' はC₁~C₅アルコキシ基を表す)と化合物(III)あるいは化合物(III')との反応で製造できる (Scheme 2)。

また、上記一般式(I')または(I'')で表される化合物のうち、 R^3 が



15

(式中、Y、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} およびmは既に定義した通り)で表される化合物は、上記一般式(I')または(I'')で表される化合物のうち R^3 が



(式中、Y、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} およびmは既に定義した通り)

20 で表される化合物を例えば、THF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン等のハログン化炭化水素、DMF、

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

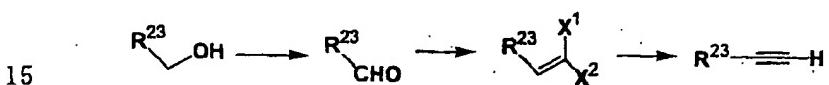
アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中、メタノール、tert-ブタノール、水等のプロトン性極性溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、0.0001~0.5等量のPd/BaSO₄、PtO₂、Pd/C等を触媒とする接触水素添加還元による方法や例えば0.1~5等量のLiAlH₄、(i-Bu)₂AlH、ジボランを用いるヒドロメタル化反応、続いて加水

5 分解を行う方法によっても製造できる。

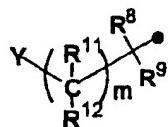
次に、化合物(III)および(III')の製造法を述べる。

化合物(III')は例えば、対応するアセチレン化合物(III)(M=H)をTHF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、DMF、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中あるいはそれらの混合溶媒中、10 もしくは無溶媒で-30°C~+150°Cの温度で、例えばLiAlH₄、(i-Bu)₂AlH、R₃SnH、Cp₂Zr(H)Cl、Cp₂TiCl₂-RMgX(Cpはシクロペンタジエニル基、Rは低級アルキル基、Xはハロゲン原子を表す)を用いるヒドロメタル化反応によって製造できる。またこれらを例えばヨウ素、N-ヨードスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド等のハロゲン化剤で補足することにより化合物(III')(M'=Br, I)に変換できる。

(Scheme 3)



(式中R²³は



(式中、各記号は前記と同義である。)を表し、X¹、X²は同時に、または一方が、臭素原子または塩素原子を表す)

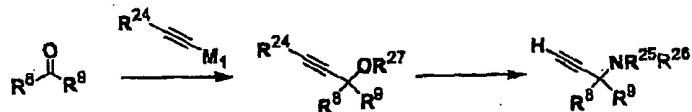
20 化合物(III)(M=H)は例えば、Scheme 3に示すような方法で製造できる。すなわち、対応するアルコールを酸化して製造できるアルデヒドにジクロロメタン、四塩化炭素等適当な溶媒中、例えばそれぞれ0.1~10等量の四臭化炭素およびトリフェニルホスフィン-20~+5.0°Cで5分間~48時間反応させる方法

WO 02/066445

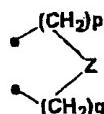
PCT/JP02/01575

やTHF、ジエチルエーテル等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、例えば(EtO)₂P(O)CCl₃とn-ブチルリチウム等の有機リチウム化合物を-100°C~+100°Cで5分間~48時間反応させる方法でハロアルケンを製造でき、これをさらに例えばTHF、ジエチルエーテル等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、n-ブチルリチウム等の有機リチウム化合物で-100°C~+100°Cで5分間~48時間処理後、加水分解する方法で化合物IIIを製造できる。必要に応じ、化合物中の官能基を保護してこの変換を行うこともできる。

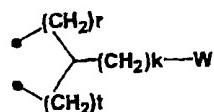
(Scheme 4)



(式中、R²⁴は、水素原子又はトリアルキルシリル基を表し、M₁はLi、MgBrまたはCeCl₂等の金属原子（団）を表し、R²⁷は水素原子、C₁~C₅アルキル基またはC₁~C₅アルカノイル基を表し、R²⁵、R²⁶はそれぞれR¹⁶-(C₁R¹⁷R¹⁸)_n-(CO)_j-R¹⁹（式中、各記号は前記と同義である。）を表すか、またはR²⁵とR²⁶が一緒になって環を形成し、



(式中、各記号は前記と同義である。)もしくは



(式中、各記号は前記と同義である。)を表す。)

また、特に化合物(III) (m=0、M=H、Yは既に定義した通り、但しY=Hである場合を除く)の製造の場合 (Scheme 4) には、対応するケトンまたはアルデヒドにエチニルマグネシウムハライド、リチウムトリメチルシリルアセチリド、

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

- あるいはこれらを例えれば $CeCl_3$ と反応させて調製できるエチニルセリウム化合物等のエチニル化剤を THF、ジエチルエーテル、トルエン等の適当な溶媒中、 $-100^{\circ}C \sim +100^{\circ}C$ 下で 5 分間～48 時間反応させることによりアルコール体 (III) ($m=0$ 、 $M=H$ 、 $Y=OH$) を製造できる。アルコール体を無水酢酸等の酸無水物、酢酸クロリド等の酸クロリド等のアシル化剤もしくはアルキルハライド、アルキルメタンスルホネート等のアルキル化剤をジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル等の適当な溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下、もしくはこれら塩基を溶媒兼用で用い $0^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ で 5 分間～48 時間反応させることによりアシル化体もしくはエーテル体 (III) ($m=0$ 、 $M=H$) を製造できる。
- $Y=C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、または $C_1 \sim C_5$ アルカノイル基) を製造できる。ここでケトンにエチニル化剤を反応させた後、アルコール体を単離することなく、系中に発生するアルコキシドを酸無水物、酸クロリド等のアシル化剤もしくはアルキル化剤で直接捕捉する方法も用いることができる。またアルコール体をアセトニトリル、トルエン、THF 等の適当な溶媒中、 $-30^{\circ}C \sim 120^{\circ}C$ で 0.001～0.5 等量の適当なルイス酸、例えば $Sc(Ot)_3$ 、 $BF_3 \cdot OEt_2$ の存在下、酸無水物、酸クロリドを反応させる方法によってもアシル化体を製造できる。リチウムトリメチルアセチリドを用いた場合は常法による脱トリメチルシリル化処理を必要に応じ、アシル化工程もしくはエーテル化工程の前もしくは後に行っても良い。
- アシル化体を例えば、THF、ジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル等の適当な溶媒中、0.001 等量～0.5 等量の $CuCl$ 、 CuI あるいは銅粉等の銅化合物の存在下、対応するアミンを $0^{\circ}C \sim +100^{\circ}C$ で 5 分間～48 時間反応させることにより (III) [$m=0$ 、 $M=H$ 、 $Y=NR^{25}R^{26}$ (式中、 NR^{25} 、 R^{26} は既に定義した通り)] を製造することができる。この方法で製造できる (III) ($m=0$ 、 $M=H$ 、 $Y=NHR^{16}$ (式中、 R^{16} は既に定義した通り)] に対し、THF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒、DMF、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

- 性溶媒中、メタノール、tert-ブタノール、水等のプロトン性極性溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、0～10等量のトリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、D M A P 等の含窒素塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基の存在下、あるいは非存在化、対応するカルボン酸クロライドあるいは5 酸無水物を-20°C～+200°Cで5分間～48時間反応させる方法、または対応するカルボン酸と例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド類、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド等の縮合剤を共存させる縮合反応により (III) { $m=0$ 、 $M=H$ 、 $Y=N(R^{16})-CO(CR^{17}R^{18})_v-CO_j-R^{19}$ (式中、 $R^{16} \sim R^{19}$ 、 j および v は既に定義した通り) } 製造することができる。
- 化合物 (III) ($m=1 \sim 3$ 、 $M=H$ 、 $Y=-NR^{25}R^{26}$; R^{25} 、 R^{26} は既に定義した通り、但し $Y=H$ である場合を除く) の製造の場合は対応する化合物 (III) のうち、 Y が塩素、臭素等のハロゲン原子、もしくはトルエンスルホネート、メタンスルホネート等の脱離基で表される化合物を、例えばアセトニトリル、T H F、15 DMF 等の適当な溶媒中、対応する 0.5～100 等量のアミンを炭酸カリウム、ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、あるいは非存在下、-20°C～+150°Cで5分間～72時間反応させることにより (III) ($m=1 \sim 3$ 、 $M=H$ 、 $Y=NR^{25}R^{26}$ (式中、 NR^{25} 、 R^{26} は既に定義した通り)) を製造することができる。さらに、この方法で製造できる (III) ($m=1 \sim 3$ 、20 $M=H$ 、 $Y=NHR^{16}$ (式中、 R^{16} は既に定義した通り)) に対し、上記 (III) ($m=0$ 、 $M=H$ 、 $Y=NHR^{16}$ (式中、 R^{16} は既に定義した通り)) の場合に用いるのと同様な縮合反応により、化合物 (III) ($m=1 \sim 3$ 、 $M=H$ 、 $Y=N(R^{16})-CO(CR^{17}R^{18})_v-CO_j-R^{19}$ (式中、 $R^{16} \sim R^{19}$ 、 j および v は既に定義した通り)) を製造することができる。
- 25 本発明のキナゾリン誘導体は、チロシンキナーゼ活性の亢進に起因する疾患に対する治療及び／又は予防薬、すなわち、抗癌剤、動脈硬化作用に基づく疾患（例えば、虚血性心疾患や急性冠状動脈症候群等）や乾癬に対する治療及び／又は予

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

防薬として使用することが可能である。

- 上記一般式 (I) で示される本発明化合物を上記の目的で用いるには、通常全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なる。通常、成人一人当たり、一回につき 1 mg から 5 g の範囲で、一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき 1 mg から 5 g の範囲で、一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。
もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を超えて投与の必要な場合もある。
- 本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、貼付剤、坐薬等として用いられる。化合物は単独で、または医薬的に許容し得る賦形剤を含有する医薬的に許容し得る組成物の一部分として投与することができる。前記一般式 (I) で表される化合物の 1 種以上を同時にまたは逐次的に投与することもできる。
- 経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は常法に従つて、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムのような潤滑剤、繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなど胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで皮膜してもよいし、また 2 以上の層で皮膜してもよい。さらにゼラチンの

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

ような吸収されうる物質のカプセルも含まれる。

経口投与のための液体組成物は薬学的に許容される溶液剤、乳濁剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水または他の溶媒、溶解剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベニジル、プロピレンジコール、1,3-ブチレンジコール、ジメチルホルムアミド、綿実油、アメリカホドイモ油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油、タリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレンジコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルまたはこれらの物質の混合物等を含有していてもよい。このような不活性な希釈剤以外に、その組成物はまた湿润剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

懸濁液は、活性化合物の他に、懸濁剤例えばエトキシリソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ペントナイト、寒天およびトラガカント、またはこれらの物質の混合物等を含有していても良い。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性をあたえるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2868691 号および同第 3095355 号各号公報に記載されている。

本発明による非経口投与のための注射用組成物としては、生理学的に許容し得る滅菌した水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、プロピレンジコール、ポリエチレンジコール、オリーブ油、エタノール、ポリソルベート 80 等がある。このような

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

組成物は、さらに防腐剤、潤滑剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えばラクトース）、溶解補助剤（例えばグルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に無菌化水、または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏、塗布剤、坐剤およびペッサリ一等が含まれる。

10

実施例

以下に本発明につき合成例および実施例を挙げて詳細に説明するが、その要旨を超えない限り、以下に限定されるものではない。これらにおいて特に記載がない限り、各操作は以下の通りである。

- 1) 反応操作は周囲温度、すなわち 18 ~ 25°C で、不活性ガス、たとえば窒素雰囲気下で行った；
- 2) 濃縮は減圧下ロータリーエバポレーターにより、乾燥は例えば無水硫酸ナトリウム上で行い、乾燥剤を濾過により除去した；
- 3) 精製には例えば、再結晶、懸濁状態で攪拌を行う懸洗、昇華、あるいはカラムクロマトグラフィー（フラッシュ法による）を用いた。カラムクロマトグラフィーには適当な展開液、例えばクロロホルム - メタノール等を用い実施した；
- 4) 前記一般式 (I) の目的生成物の構造はプロトン (¹H または 1H) 核磁気共鳴 (NMR) 法 (300 MHz 又は 270 MHz、特に記載がなければ 300 MHz) および/または質量スペクトル法で確認した：¹H NMR は特に指定しない限り重ジメチルスルホキシド (DMSO-d₆、DMSO-d₆) あるいは重クロロホルム (CDCl₃、CDCl₃) 中で測定し、化学シフト値はテトラメチルシリラン (TMS) を基準とするデルタ値 (δ ppm) で表され、ピーク多重度は下記に従って示される：s, 一重線；d, 二重線；t, 三重線；q, 四重線；m, 多重線；

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

br, ブロードピーク

5) 下記の略号を用いた：n-ヘキサン (Hex またはヘキサン) ; Ac アセチル
基; Ms メタンスルホニル基; Tf トリフルオロメタンスルホニル基; E
DC 1-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

5 6) 粉末X線回折パターンは以下の条件で測定した。

Diffractometer: PHILIPS PW1700

Target: Cu

Monochro.: Graphite

Tube Voltage: 40kV

10 Tube Current: 30mA

Divergence Slit: 1°

Receiving Slit: 0.2 mm

Scatter Slit: 1°

Range: 3-40° 2θ

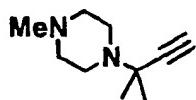
15

<合成例1 1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)-4-メチルピペラジン (4a)>

酢酸 1,1-ジメチル-2-プロピニル エステル (2-メチル-3-ブチン-2-イ
ル アセテート) (51.5 g, 408.2 mmol)、塩化銅 (I) (2.02 g, 20.4 mmol)、ト
リエチルアミン (56.6 mL, 408.2 mmol) および 1-メチルピペラジン (54.3 mL,
20 489.9 mmol) の THF (480 mL) 溶液を還流下 2 時間反応させた。反応液を濃縮し、
残渣に tert-ブチルメチルエーテル (200 mL) を加え、生成物を希塩酸で抽出し
た。抽出液を氷冷下攪拌しながら、水層が塩基性を示すまで 6N 水酸化ナトリウム
水溶液を加え、ジクロロメタン (500 mL x 1, 150 mL x 3) で抽出した。抽出液
を 14%アンモニア水、続いて飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。生成した茶
25 褐色固体を昇華により精製 (60°C/5~6 Torr) し、標題化合物を無色結晶として得
た (49.07 g, 72%)。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575



4a: ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.40 (s, 6H), 2.28 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.49 (br s, 4H), 2.69 (br s, 4H).

5 <合成例 2 N^4 -(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-[3-メチル-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ブチニル]-4,6-キナゾリンジアミン (2a)

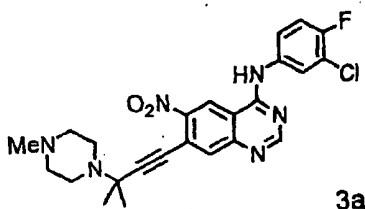
>

- 1) 塩化チオニル (200 mL) に 7-クロロ-6-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オンと 7-クロロ-8-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オンの混合物 (約 3:1, 52.0 g; Leonard ら、*J. Org. Chem.* 1975, 40, 356-363 に記載) および DMF (0.7 mL) を加え 4 時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固しトルエン (150 mL) を加えさらに濃縮した。この操作をさらに 2 回繰り返した後、残渣にジクロロメタン (280 mL) を加え、室温で攪拌した。この懸濁液に 3-クロロ-4-フルオロアニリン (36.9 g, 253.6 mmol) のイソプロパノール溶液 (760 mL) を滴下した。さらにジクロロメタン (300 mL) を加え 20°C で 20 分攪拌した。氷冷下へキサン (600 mL) を加え、20°C で攪拌を続けた。沈殿物を濾取し、ヘキサン (200 mL x 2) で洗浄し、減圧下乾燥した。得られた固体をメタノール (1 L)-水 (120 mL) に加え、氷冷下攪拌しながらトリエチルアミン (30 mL) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、沈殿物を濾取し、水 (700 mL x 2) で洗浄した。粗精製物 (65 g) をアセトニトリル (1.2 L) で加熱ケン洗し、濾取すると目的物である (7-クロロ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン (54.6 g, 67%) を得た。
- 2) (7-クロロ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン (14.2 g, 40.1 mmol)、1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)-4-メチルピペラジン (4a) (10.0 g, 60.1 mmol)、ヨウ化銅 (I) (380 mg)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.39 g) の DMF 溶液 (70 mL)

WO 02/066445

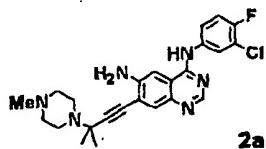
PCT/JP02/01575

に 50°Cで窒素を 15 分間通じた後、トリエチルアミン (1.. 39 mL, 100.0 mmol) を加え、油浴温度 140°Cで 50 分間攪拌した。反応液を放冷後濃縮し、重曹水 (300 mL) を加えた。生成物を酢酸エチル (200 mL x 2) で抽出、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム - メタノール；酢酸エチル - メタノール) に付し、目的とするニトロ体 (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - {7 - [3 - メチル - 3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1 - プチニル] - 6 - ニトロ - 4 - キナゾリニル} アミン (3a) (7.25 g, 37%) を得た。



3a: ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.54 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.53 (s, 4H), 2.82 (s, 4H), 7.21 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).

ニトロ体 3a (3.69 g, 7.64 mmol)、酢酸 (5 mL) および鉄粉末 (1.71 g, 30.6 mmol) のエタノール (100 mL)-水 (50 mL) 懸濁液を 20 分間還流させた。氷冷下、反応液に 10%炭酸ナトリウム水溶液 (90 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌したのちセライトで濾過した。残渣をエタノール (150 mL x 3) で洗浄し、濾液を濃縮したのち水 (100 mL) を加え析出物を濾取し、生成物を水で洗浄した。減圧下乾燥すると、目的とするアミノ体、 N^4 -(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - [3 - メチル - 3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1 - プチニル] - 4,6-キナゾリンジアミン (2a) (3.02 g, 87%) を得た。



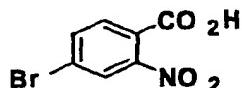
2a: ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.55 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (br s, 4H), 2.80 (br s, 4H), 4.53 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.17 (t, J

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

= 8.8 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 2.5, 6.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

- <合成例 3 (7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン>
- 1) 2,5-ジブロモ-1-ニトロベンゼン (4.32 g, 15.4 mmol) の THF 溶液 (250 mL) を-105°Cに冷却し、0.88 M のフェニルリチウム/THF 溶液 (19.8 mL, 17.4 mmol) をゆっくり滴下した。30 分後、DMF (5.4 mL, 69.6 mol) を滴下し、ゆっくりと-20°Cまで昇温した。反応液に希硫酸水溶液 (100 mL) を加え濃縮後、生成物を酢酸エチル (80 mL x 2) で抽出した。有機層を乾燥、濃縮後得られる茶色の固体 (5.66 g) をアセトン (50 mL) に溶解した。氷冷下、この溶液に Jones 試薬 (20 mL) をゆっくり加え、室温まで昇温した。反応液にイソプロパノールを加えた後、濃縮した。2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え濾過し、濾液に濃塩酸を加え酸性にした。析出物を濾取し、残渣を水で洗浄し、乾燥し 4-ブロモ-2-ニトロ安息香酸 (1.95 g, 52%) を得た。

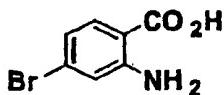


¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7.80 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 14.1 (br s, 1H).

- 2) 4-ブロモ-2-ニトロ安息香酸 (1.80 g, 7.83 mmol) に 0.88 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL)、三塩化鉄 (133 mg)、イソプロピルアルコール (0.7 mL) を加え、75°Cに加熱した。これを攪拌しながら、ヒドラジン (1.1 mL) をゆっくりと加え、75°Cで 2 時間反応させた。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。析出した固体を水で洗浄すると 4-ブロモアントラニル酸 (1.73 g, 96%) が得られた。

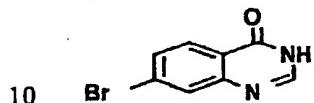
WO 02/066445

PCT/JP02/01575



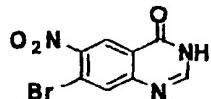
¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 6.62 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

5 3) 4-ブロモアントラニル酸 (1.63 g, 7.55 mmol) に酢酸ホルムアミジン (1.96 g, 18.9 mmol) および 2-メトキシエタノール (25 mL) を加え、7 時間加熱還流した。酢酸ホルムアミジン (1.45 g) を加えさらに 6 時間還流した。希アンモニア水溶液 (30 mL) を加え、しばらく攪拌後、生成物を濾取、乾燥すると目的とする 7-ブロモ - 3H - キナゾリン - 4-オン (1.67 g, 98%) を得た。



¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7.69 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H).

15 濃硫酸 (3 mL) と発煙硝酸 (3 mL) の混合溶液に 7-ブロモ - 3H - キナゾリン - 4-オン (1.67 g, 7.42 mmol) を加え、油浴温度 95°C ~ 100°C で 1 時間加熱した。反応液を水 (50 mL) に注ぎ、生成物を濾取した。水で洗浄した後、減圧下乾燥すると目的とする 7-ブロモ-6-ニトロ - 3H - キナゾリン-4-オンおよび 7-ブロモ-8-ニトロ - 3H - キナゾリン-4-オンの約 5.6 : 1 の混合物 (1.3 g, 6 20 5%) を得た。

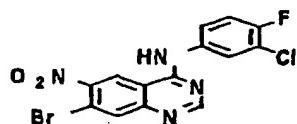


WO 02/066445

PCT/JP02/01575

7-ブロモ-6-ニトロ-3*H*-キナゾリン-4-オン¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 8.15 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

この混合物 (1.26g) を合成例 2-1) と同様の方法で (7-ブロモ-6-ニトロ
 5 -4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン (1.38 g, 7
 4%) に変換した。



(7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニ
 10 ル) アミン

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.13 (m,
 1H), 8.25 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.37 (br s, 1H).

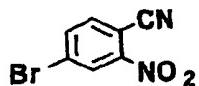
<合成例 4 (7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4
 15 -フルオロフェニル) アミン塩酸塩>

1) 2, 5-ジブロモニトロベンゼン (80g, 285 mmol) のDMF (500 mL) 溶液に
 シアン化銅 (I) (38g, 427 mmol) を加え 100°Cで 1.5 時間攪拌した。反応液を
 室温とした後、トルエン (750 mL)-水 (1250 mL) を加えた。次いでセライト (5
 0 g) を加え十分に攪拌した後、不溶物を濾去した。濾液を分配し、有機層を水
 20 (500 mL)、1%アンモニア水 (250 mL × 2)、水 (250 mL)、飽和食塩水 (500 mL)
 の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。2-シアノ-5
 -ブロモニトロベンゼンを主成分とする黄色固体物 (61.4 g) を得た。これを酢酸
 エチル (270 mL) に溶解し、酸化白金一水和物 (330 mg, 1.35 mmol) を加え、反
 応容器内を水素置換した後、水素雰囲気下 41.5 時間攪拌した。不溶物を濾去し、
 25 残渣を酢酸エチル (200 mL) 次いでエタノール (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

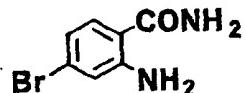
下留去し乾燥後、エーテル（250 mL）にケン濁させ加熱還流下搅拌した。室温とした後、不溶物を滤取し4-ブロモアントラニルアミド（40g, 186 mmol, 65%）を得た。



5

2-シアノ-5-ブロモニトロベンゼン

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H)



10

4-ブロモアントラニルアミド

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 6.61 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 6.81 (br s, 2H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz), 7.17 (br s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H).

15

2) 1) で得た4-ブロモアントラニルアミド（40 g, 186 mmol）をエタノール（400 mL）に溶解した。これに冰冷下搅拌しながら、ナトリウムメトキシド（54.2 g, 93 mmol）を加え、次いで蟻酸エチル（60.1 mL, 744 mmol）を滴下し、1.5時間加熱還流した。反応液を室温とした後、水（500 mL）を加えさらに酢酸（40 mL）を加えた。減圧下濃縮しさらに水（200 mL）を加え、析出物を滤取した。乾燥により7-ブロモ-3H-キナゾリン-4-オン（35 g, 156 mmol, 84%）を得た。

7-ブロモ-3H-キナゾリン-4-オン

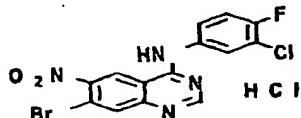
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7.68 (dd, J = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H).

3) 2) で得た 7-ブロモ-3*H*-キナゾリン-4-オン (35 g, 156 mmol) を硫酸 (56 mL) に溶解し 90°C の油浴上で加熱攪拌した。これに反応液温 120°C 以下に保ちながら発煙硝酸 (56 mL) を少量づつ滴下した。滴下終了後、さらに 1 時間 90°C にて加熱攪拌した。反応液を室温とした後、氷水 (1.5 L) にあけ、析出した固体を濾取し、水 (500 mL) で洗浄した。乾燥により 7-ブロモ-6-ニトロ-3*H*-キナゾリン-4-オンと 7-ブロモ-8-ニトロ-3*H*-キナゾリン-4-オンの混合物 (約 3:1, 10 37 g) を得た。

これに塩化チオニル (205 mL) および DMF (2.5 mL) を加え 2 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮乾固した。これにジクロロメタン (370 mL) を加え室温にて攪拌しながら 3-クロロ-4-フルオロアニリン (21.9 g, 151 mmol) のイソブロパノール (1.1 L) 溶液を滴下しさらに 4 時間攪拌した。反応液にヘキサン (1. 15 1 L) を加え沈殿物を濾取した。乾燥により (7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン塩酸塩 (42.7 g, 98.4 mol, 72%) を得た。



20 (7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン塩酸塩

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7.52 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.16 (br s, 1H)。

4) (7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン塩酸塩 (42.0 g, 96.8 mmol)、1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)

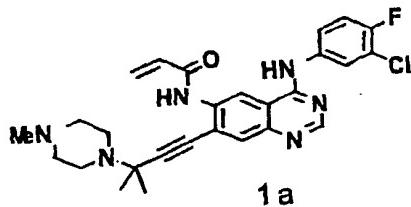
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

-4-メチルピペラジン (4a) (19.3 g, 116 mmol)、トリエチルアミン (47.2 mL, 339 mmol)、の DMSO (400 mL) 溶液について減圧下脱気後、窒素置換の操作を 3 回行い、ヨウ化銅 (I) (460.8 mg, 2.4 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.53 g, 9.6 mmol)、酢酸パラジウム (II) (543 mg, 2.4 mmol) を加え 80°C で 9 時間攪拌した。反応液を室温とした後酢酸エチル (750 mL)、1% アンモニア水溶液 (1.5 L) へ注ぎセライト (50 g) を加えて攪拌した。不溶物を濾去した後、有機層を飽和食塩水 (500 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル-メタノール混合溶媒 (10:1, 130 mL) を加え攪拌し析出物を濾取した。濾過物をアセトニトリル (100 mL) でケン洗を行い、乾燥によりニトロ体 3a (23.3 g, 48.3 mmol, 50%) を得た。

<実施例 1>

合成例 2 の方法で得られたアミノ体 2a (6.08 g, 13.4 mmol)、アクリル酸 (1.38 mL, 20.1 mmol)、トリエチルアミン (2.8 mL, 20.1 mmol) および EDC (3.86 g, 20.1 mmol) の DMF (100 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液にアクリル酸 (0.46 mL, 6.71 mmol)、トリエチルアミン (0.93 mL, 6.71 mmol) および ED C (1.29 g, 6.71 mmol) を加え、さらに一晩攪拌した。反応液を重曹水 (300 mL) にあけ、混合物を濾過した。残渣を水および水-エタノールで洗浄、乾燥した。粗精製物を水-エタノールで加熱攪拌後、室温に冷却した。沈殿物を濾取、乾燥し、目的とする化合物 1a を得た (3.41 g, 50%)。



WO 02/066445

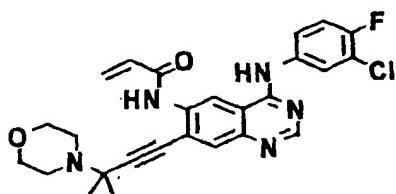
PCT/JP02/01575

1a: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (br s, 4H), 2.64 (br s, 4H), 5.85 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 10.3, 16.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H), 8.20 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.01 (s, 1H).

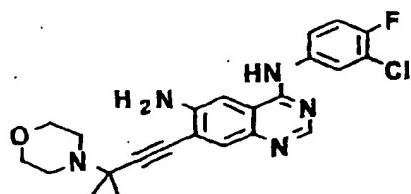
<実施例 2>

合成例 3 の方法で得た (7 - プロモ - 6 - ニトロ - 4 - キナゾリニル) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミンと 1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル) モルホリン (4b) を用い、合成例 2-2) 3) と同様の方法で化合物アミノ体 2b を得た。化合物 2b を実施例 1 と同様な方法で化合物 1b を得た。

なお、反応に用いた 4b は合成例 3 と同様の方法で、1 - メチルビペラジンの代わりにモルホリンを用い製造した。



15 1b (収率 87%): ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 2.61 (m, 4H), 4.18 (m, 4H), 5.84 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 10.2, 16.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80-8.00 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 8.60-8.70 (m, 2H), 9.85-9.90 (m, 2H).

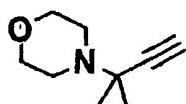


WO 02/066445

PCT/JP02/01575

2b (收率 79%): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 2.64 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 5.55 (m, 2H), 7.43 (t, J = 9.2 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.20 (m 1H), 8.39 (m 1H), 9.64 (s, 1H).

5

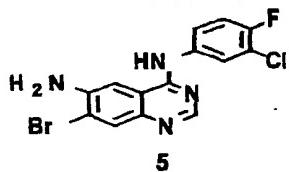


4b (收率 73%): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.39 (s, 6H), 2.31 (s, 1H), 2.64 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.75 (t, J = 4.7 Hz, 4H).

<合成例 5 7-ブロモ-N⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジ

10 10 アミン (5) >

エタノール (2.5 L) に還元鉄 (84.2 g, 1.51 mol) と 1.5 mol/L 塩酸 (605 mL) を加え、攪拌しながら 90°C に加温した。この混合液に (7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミンを 30 分毎に 1 回あたり 30 g ずつ計 4 回添加した。5 時間加熱還流させた後、内温を 50°C にし 2 15 規定水酸化ナトリウム水溶液 (450 mL) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液で pH を 7 ~ 8 にし、暫く攪拌した。酢酸エチル (1 L) およびセライト (300 g) を加え暫く攪拌後、セライト濾過を行った。残渣を THF - 酢酸エチル (1:1, 1 L) で洗浄し、濾液を減圧下濃縮した。濃縮液に水 (1 L) を加え生成物を濾取し、減圧下 60°C で一晩乾燥し、標題化合物 (108.76 g, 98%) を得た。



20

5: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 5.77 (s, 2H), 7.43 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 8.39

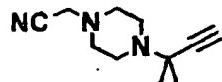
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

(s, 1H), 9.72 (s, 1H).

<合成例 6> [4-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)-1-ピペラジニル]アセトニトリル (4c) の合成

5 1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ピペラジン (350 mg, 2.3 mmol)、炭酸カリウム (480 mg, 3.45 mmol) のメチルエチルケトン (MEK) 懸濁液 (10 mL) にブロモアセトニトリル (0.176 mL, 2.53 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液を MEK で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、表題化合物 (0.439 g, 定量的) を白色固体として得た。



4c

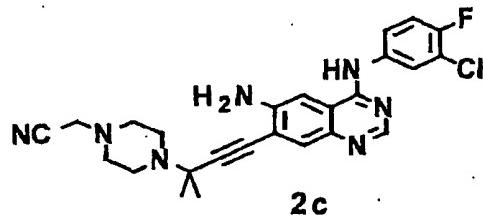
10 4c: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.40 (s, 6H), 2.31 (s, 1H), 2.68 (br s, 8H), 3.52 (s, 2H).

<実施例 3>

1) 化合物 5 (1.0 g, 2.72 mmol)、[4-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)-1-ピペラジニル]アセトニトリル (4c) (624 mg, 3.26 mmol) にトリエチルアミン (15 mL) と DMF (3.5 mL) を加えた。この混合溶液に対し減圧下脱気、窒素置換という操作を 3 回行い、トリフェニルホスフィン (35 mg, 0.16 mmol) および酢酸パラジウム (II) (18 mg, 0.08 mmol) を加え 80°C で 4 時間攪拌した。反応液を室温とした後、減圧下溶媒を留去した。残渣に重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル-メタノール) に付し、目的とするカップリング化合物 2c (1.07 g, 82%) を得た。

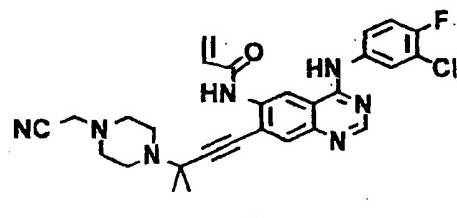
WO 02/066445

PCT/JP02/01575



2c: ^1H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 2.56 (br s, 4H), 2.70 (br s, 4H), 3.73 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.42 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).

2) 化合物 2c (500 mg, 1.04 mmol) とアクリル酸 (0.36 mL, 5.2 mmol)、トリエチルアミン (0.22 mL, 1.56 mmol) よび EDC (297 mg, 1.56 mmol) の DMF (7 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下留去し、重曹水 (70 mL) にあけ、混合物を濾過した。残渣を水および水-エタノールで洗浄した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム-メタノール) に付し、得られた固体物を水-エタノールにて再結晶し、目的とする化合物 1c (38 mg, 61%) を得た。



15

1c: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 2.50 (br s, 4H), 2.67 (br s, 4H), 3.71 (s, 2H), 5.84 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (br s, 2

WO 02/066445

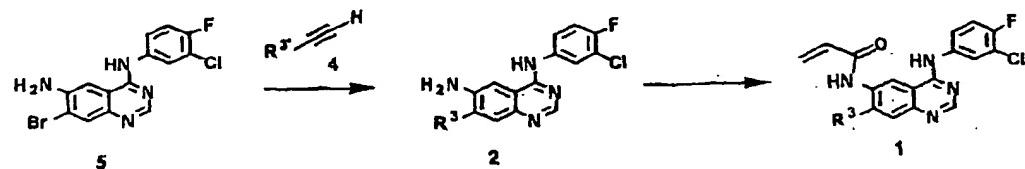
PCT/JP02/01575

H), 8.18 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

<実施例 4～25>

5 7-ブロモ-N⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジアミン (5)と対応するアセチレン化合物 4 を出発物質に用いて実施例 3 と同様な方法で以下に示すようにアミノ体 2、化合物 1 を製造した (scheme 5)。それぞれのスペクトルデータを表 10 に示す。

Scheme 5



10

15

20

表 10

実施例	R^3	化合物 1(収率)	化合物 2(収率)	化合物 4, R^3 -H
4		1d (40%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 3.24 (s, 6H), 3.33–3.50 (m, 4H), 5.85 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 2H), 6.46 (t, J = 7.0, 10.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 8.18 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).	2d (62%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 2.86 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.26 (s, 6H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 5.56 (s, 2H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).	4d-HCl (51%) 1H NMR (300MHz, CDCl3) δ ppm: 1.91 (s, 6H), 2.68 (s, 1H), 3.47 (s, 6H), 3.57–3.75 (m, 4H), 3.80–3.90 (m, 2H), 4.00–4.15 (m, 2H), 12.23 (br s, 1H).
5		1e (36%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.26 (m, 1H), 1.50–1.64 (m, 7H), 2.00 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (br s, 4H), 2.64 (br s, 4H), 5.83 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 7.0, 10.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (br s, 2H), 8.19 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).	2e (89%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.35 (m, 1H), 1.50–1.75 (m, 7H), 1.99 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.45 (br s, 4H), 5.50 (s, 2H), 7.43 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.79–7.85 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.0–7.27 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.65 (s, 1H).	4e (83%) 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.13–1.31 (m, 1H), 1.52 (m, 5H), 1.52–1.70 (m, 2H), 1.70–1.87 (m, 2H), 2.13 (br s, 4H), 5.30 (s, 1H), 7.43 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.66 (s, 3H), 3.20–2.41 (m, 4H), 2.41–2.65 (m, 4H), 3.18 (s, 1H).
6		1f (30%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.84 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.7, 10.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H), 8.18 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).	2f (70%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.16 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 7.6 Hz, 2H), 8.27 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).	4f (78%) 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.25 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.20–2.30 (m, 2H), 2.36–2.46 (m, 2H), 3.09 (s, 1H).

表 10 の続き

実施例	R^3	化合物 1(吸率)	化合物 2(吸率)	化合物 4, R^3 -H
7		^{1}H (44%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.11 (t , J = 7.0 Hz, 6H), 2.11 (s , 3H), 2.31 ($br\ s$, 4H), 2.67 ($br\ s$, 4H), 3.51 (q , J = 7.0 Hz, 4H), 5.85 (dd , J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.32 (dd , J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.54 (dd , J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.44 (t , J = 8.9 Hz, 1H), 7.81 ($br\ s$, 2H), 8.15 ($br\ d$, J = 6.8 Hz, 1H), 8.61 (s , 1H), 8.73 (s , 1H), 9.74 (s , 1H), 10.00 (s , 1H).	^{1}H (73%) : 1H NMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.15 (t , J = 7.0 Hz, 6H), 2.16 (s , 3H), 2.38 ($br\ s$, 4H), 2.71 ($br\ s$, 4H), 3.53 (q , J = 7.0 Hz, 4H), 3.67 (s , 4H), 5.71 (s , 2H), 7.43 (t , J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s , 1H), 7.62 (s , 1H), 7.81 (m , 1H), 8.20 (dd , J = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 8.38 (s , 1H), 9.65 (s , 1H).	^{1}H (83%): 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.09 (t , J = 6.9 Hz, 6H), 2.14 (s , 3H), 2.20-2.45 (m , 4H), 2.50-2.70 (m , 4H), 3.20 (s , 1H), 3.45 (q , J = 6.9 Hz, 4H), 3.55-3.80 (m , 4H).
8		^{1}H (50%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.98 (t , J = 7.3 Hz, 3H), 1.43 (s , 6H), 2.28 (q , J = 7.3 Hz, 2H), 2.38 ($br\ s$, 4H), 2.64 ($br\ s$, 4H), 5.83 (dd , J = 10.3, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (dd , J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.58 (dd , J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 7.46 (t , J = 8.9 Hz, 1H), 7.84 ($br\ s$, 2H), 8.18 ($br\ d$, J = 6.5 Hz, 1H), 8.63 (s , 1H), 8.69 (s , 1H), 9.87 (s , 1H), 10.01 (s , 1H).	^{1}H (85%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.00 (t , J = 7.0 Hz, 3H), 1.47 (s , 6H), 2.33 (q , J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 ($br\ s$, 4H), 2.67 ($br\ s$, 4H), 5.53 (s , 2H), 7.42 (t , J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s , 1H), 7.65 (s , 1H), 7.83 (m , 1H), 8.21 (dd , J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.40 (s , 1H), 9.63 (s , 1H).	^{1}H (94%): 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.07 (t , J = 7.2 Hz, 3H), 2.26 (s , 1H), 2.40 (q , J = 7.2 Hz, 2H), 2.51 ($br\ s$, 4H), 2.69 ($br\ s$, 4H).
9		^{1}H (53%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.42 (s , 6H), 2.29 (s , 3H), 2.64 (t , J = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (s , 3H), 3.40 (t , J = 6.2 Hz, 2H), 5.85 (dd , J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (dd , J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.56 (dd , J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.46 (t , J = 8.9 Hz, 1H), 7.84 ($br\ s$, 2H), 8.19 ($br\ d$, J = 7.0 Hz, 1H), 8.63 (s , 1H), 8.67 (s , 1H), 9.89 (s , 1H), 9.99 (s , 1H).	^{1}H (71%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.46 (s , 6H), 2.32 (s , 3H), 2.68 (t , J = 6.2 Hz, 2H), 3.26 (s , 3H), 3.44 (t , J = 6.2 Hz, 2H), 5.57 (s , 2H), 7.43 (t , J = 3.50-3.70 (m, 1H), 7.82 (m , 1H), 8.21 (dd , J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 8.39 (s , 1H), 9.65 (s , 1H).	^{1}H (56%): 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.66 (s , 1H), 2.79 (S , 3H), 3.00-3.20 (m , 1H), 3.31 (s , 3H), 3.50-3.70 (m , 1H), 3.70-3.95 (m , 2H), 4.00 (s , 1H), 11.11 ($br\ s$, 1H).

表 10 の続き

実施例	R ³	化合物 1(収率)	化合物 2(収率)	化合物 4, R ³ -H
10		1j (50%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 1.74 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.83 (m, 4H), 5.85 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (br s, 2H), 8.18 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).	2j (66%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 1.77 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 5.55 (s, 6H), 7.43 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.65 (s, 1H).	4j xHCl (71% X = 2β-L-C) : 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.69 (s, 6H), 2.32 (br s, 2H), 2.79 (s, 6H), 7.51 (m, 1H), 3.50-4.00 (m, 8H), 4.01 (s, 1H).
11		1k (36%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.37 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.72 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 4.54 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 17.3, 10.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (br s, 2H), 8.17 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).	2k (63%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.39 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.75 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).	4k (54%): 1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.41 (s, 6H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.70 (m, 1H).
12		1l (50%): 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.52 (s, 6H), 2.37 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.92 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 5.83 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 10.1, 17.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 2.3, 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 2H), 9.98 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).	2l (98%): 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.57 (s, 6H), 2.41 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.95 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 5.55 (br s, 2H), 7.42 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 2.6, 6.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).	4l (56%): 1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 2.32 (s, 1H), 2.48 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.93 (t, J = 6.1 Hz, 4H).

表 10 の続き

実施例	R ³	化合物 1(収率)	化合物 2(収率)	化合物 4, R ³ -H
13		1m (52%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 2.71 (br s, 4H), 2.88 (s, 3H), 3.12 (br s, 4H), 5.85 (dd, J = 10.3, 1.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.3, 9.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 17.3, 10.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 8.17 (br d, J = 6.8 Hz, 7.82 (br s, 2H), 8.17 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).	2n (51%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.50 (s, 6H), 2.76 (br s, 4H), 2.89 (s, 3H), 3.16 (br s, 4H), 5.55 (s, 2H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.66 (s, 4H).	4m (85%): 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 2.31 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.80 (br s, 4H), 3.29 (br s, 4H).
14		1n (45%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.60-1.80 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.32 (br s, 4H), 2.60 (br s, 4H), 5.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (br s, 2H), 8.17 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).	2n (77%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.65-1.97 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.62 (br s, 4H), 5.47 (s, 2H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).	4n (32%): 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm: 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.43-1.70 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.17-2.37 (m, 4H), 2.40-2.59 (m, 4H), 3.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H).
15		1o (44%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.42 (br s, 8H), 1.86 (m, 2H), 2.27 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 5.84 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (br s, 2H), 8.17 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).	2o (62%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.46 (br s, 8H), 1.86 (m, 2H), 2.33 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).	4o (51%): 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.29 (s, 6H), 1.25-1.55 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 3.33 (s, 1H).

表 10 の続き

実施例	R^3	化合物 1(吸率)	化合物 2(吸率)	化合物 4, R^3 -H
16		1p (38%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 1.97 (s, 3H), 2.55 (br s, 2H), 2.61 (br s, 2H), 3.42 (br s, 4H), 5.82 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 8.16 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).	2p (66%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.49 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 2.58 (br s, 2H), 2.64 (br s, 2H), 3.46 (br s, 4H), 5.53 (m, 4H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).	4p (49%): 1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.32 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 2.41-2.59 (m, 4H), 3.18 (s, 1H), 3.43 (br t, J = 4.4 Hz, 4H).
17		1q (64%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (s, 6H), 2.50 (br s, 2H), 2.69 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 5.84 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 8.19 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).	2q (43%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.05 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.46 (s, 6H), 2.49 (br s, 2H), 2.71 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).	4q (50%): 1H NMR (300MHz, CDCl3) δ ppm: 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.39 (s, 6H), 2.23 (s, 1H), 2.53 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.67 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H).
18		1r (38%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 2.43 (br t, J = 6.0 Hz, 6H), 2.62 (br s, 4H), 3.22 (s, 4H), 3.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.84 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H), 8.19 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).	2r (53%) : 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.49 (br s, 4H), 2.63 (br s, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.53 (m, 6H), 2.72 (br s, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.53 (m, 2H).	4r 1H NMR (300MHz, CDCl3) δ ppm: 1.40 (s, 6H), 2.27 (s, 1H), 2.59 (m, 6H), 2.72 (br s, 4H), 3.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).

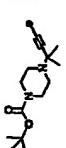
表 10 の 続き

実施例	R^3	化合物 1(収率)	化合物 2(収率)	化合物 4, $R^3\text{-H}$
19		1s (48%) : $^1\text{H NMR}$ (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 2.46-2.57 (m, 6H), 2.62-2.68 (m, 6H), 5.86 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.7, 10.0 Hz, 1H) Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H), 8.19 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), & 63 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).	2s (72%) : $^1\text{H NMR}$ (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.40-2.58 (m, 6H), 2.60-2.75 (m, 6H), 5.53 (s, 2H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).	4s: $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.40 (s, 6H), 2.30 (s, 1H), 2.52 (t, 2H), 2.45-2.65 (m, 4H), 2.85 (m, 6H).
20		1t (46%) : $^1\text{H NMR}$ (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 1.68 (br s, 4H), 2.68 (br s, 4H), 5.85 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H) Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H), 8.19 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).	2t (75%) : $^1\text{H NMR}$ (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 1.72 (br s, 4H), 2.71 (br s, 4H), 5.51 (s, 2H), 7.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).	4t (52%) : $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 1.80 (m, 4H), 2.24 (s, 1H), 2.72 (m, 4H).
21		1u (33%) : $^1\text{H NMR}$ (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 5.85 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (br s, 2H), 8.19 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).	2u (quant.) : $^1\text{H NMR}$ (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 4H), 5.56 (s, 2H), 7.43 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).	4u: $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ ppm: (300MHz, DMSO) δ ppm: 1.64 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.17 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.30-3.70 (m, 2H), 3.98 (s, 1H); 4u: $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.38 (s, 6H), 2.27 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.48 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.9Hz, 2H).

表 10 の続き

実施例	R ³	化合物 1(収率)	化合物 2(収率)	化合物 4, R ³ -H
22		1v (72%) : ¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.20-2.50 (m, 4H), 2.50-2.64 (m, 2H), 2.64-2.75 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 4H), 5.83 (dd, J = 1.3, 10.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 1.3, 10.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 10.2, 17.1 Hz, 1H), (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 2.3, 6.8 Hz, 7.80 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 2.3, 6.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).	2v (59%) : ¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.15-2.50 (m, 4H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.50-3.75 (m, 4H), 5.91 (s, 2H), 7.42 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 2.4, 6.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.61 (s, 1H).	4v-HCl (74%) : ¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.15-2.50 (m, 4H), 2.78 (dt, J = 2.4, 7.7 Hz, 2H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.10 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.70-3.88 (m, 2H), 3.90 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4x (98%) : ¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.28 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.45-3.75 (m, 6H), 5.68 (br s, 2H), 7.43 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.76-2H), 3.75 (t, J = 4.6 Hz, 4H).
23		1x (59%) : ¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.45-2.65 (m, 4H), 3.50-3.70 (m, 6H), 5.84 (dd, J = 1.4, 10.3 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 1.4, 17.0 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 10.3, 17.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 2.3, 6.7 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 10.02 (s, 1H).	2x (59%) : ¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.50-2.70 (m, 4H), 3.45-3.75 (m, 6H), 5.68 (br s, 2H), 7.43 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.76-2H), 3.75 (t, J = 4.6 Hz, 4H).	4x (98%) : ¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.50-2.70 (m, 4H), 2.2 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 4.6 Hz, 4H).
24		1y (39%) : ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.16 (s, 3H), 2.34 (br s, 4H), 2.56 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 5.84 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 16.9 Hz, 10.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.76-7.90 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 10.01 (s, 1H).	2y (63%) : ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.17 (s, 3H), 2.10-2.40 (m, 4H), 2.40-2.75 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 5.68 (br s, 2H), 7.42 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.73-7.85 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 1.9, 6.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).	4y (63%) : ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.25 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.85 (m, 8H), 3.30 (d, J = 2.3 Hz, 2H).

表 10 の 続き

実施例	R^3	化合物 1(収率)	化合物 2(収率)	化合物 4, R^3 -H
25		<p>^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.38 (s, 9H), 1.43 (s, 6H), 2.49 (br s, 4H), 2.56 (br s, 4H), 5.82 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 16.7, 10.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 8.17 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).</p>	<p>^{1}H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.39 (s, 9H), 1.49 (s, 6H), 2.51 (br s, 4H), 2.80 (br s, 4H), 5.63 (s, 2H), 7.42 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).</p>	<p>^{1}H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.39 (s, 6H), 1.46 (s, 9H), 2.29 (s, 1H), 2.58 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.45 (t, J = 5.1 Hz, 4H).</p>

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

<合成例 7～12> アセチレン 4 の合成

上記実施例 3～25 中、出発物質として用いたアセチレン化合物 4 は下記合成例に示す場合を除き、合成例 1 の方法に準じて合成した。また場合により、対応する塩酸塩 (4N 塩酸 - 酢酸エチル) に変換したもの用いた。収率および¹H N

5 MR スペクトルデータは表中に記した。

<合成例 7>

4g: エチニルマグネシウムクロライドの 0.5 M THF 溶液 (360 mL, 180 mmol) を氷冷下攪拌し、1,3-ジエトキシアセトン (21.93 g, 150 mmol) を滴下した。氷冷下 30 分間攪拌した後、無水酢酸 (18.4 mL, 195 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出を行なった。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することにより 酢酸 1,1-ビス-エトキシメチル-2-プロピニルエステル (31.36 g, 97%) を得た。

酢酸 1,1-ビス(エトキシメチル)-2-プロピニル エステル (15.00 g, 70 mmol) と 1-メチルピペラジン (8.41 g, 84 mmol)、塩化銅 (I) (350 mg)、トリエチルアミン (9.7 mL, 70 mmol)、を THF (150 mL) に溶解し、2 時間加熱還流した。反応終了後、反応液に ¹BuOMe を加え、3N 塩酸で抽出した。6N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出液を中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を 7% 塩化アンモニウム水溶液および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮することにより標題化合物 4g (15.30 g, 86%) を得た。

<合成例 8>

4o: 1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ピペリジン-4-オール 4k [出発物質として 4-ヒドロキシピペリジンを用い、合成例 1 の方法に準じて合成；収率 54%] (6.0 g, 36.0 mmol) を THF (100 mL) に溶解し、NaH (1.73 g) およびヨウ化メチル (7.7 g) を加え、室温で一日攪拌した。反応液を濃縮し、水を加えジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥した。有機層を濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、氷冷下、4N 塩酸 - 酢酸エチル (9 mL) を滴下し、生じた沈殿物を濾取、乾燥し 4o · HCl (4.0 g, 51%) を得た。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

<合成例 9 >

- 4m: 4-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ピペラジン [出発物質としてピペラジンを過剰 (2.5 等量) に用い、合成例 1 の方法に準じて合成；収率 42%] (6.0 g, 40.0 mmol)、ピリジン (3.50 mL) のメジクロロメタン溶液 (60 mL) を氷冷下 5 搅拌し、メタンスルホニルクロリド (5.6 g) を加えた。室温までゆっくり昇温後水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を硫酸銅水溶液、水、および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。有機層を濃縮し化合物 4m (7. 80g, 85%) を淡黄色固体として得た。

<合成例 10 >

- 10 4r: 1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ピペラジン (5.0 g, 33 mmol)、2-クロロエチルメチルエーテル (4.7 g, 50 mmol)、ヨウ化ナトリウム (35.0 g, 233 mmol)、炭酸カリウム (9.2 g, 66 mmol) を、メチルエチルケトン (150 mL) に懸濁し、反応液を 3 日間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加え、3 N 塩酸で抽出した。抽出液を 6 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和後、ジクロロメタンで抽出し、有機層を水で洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、4N 塩酸-酢酸エチル (17.0 mL) を加えた。析出した結晶を濾過し、減圧乾燥して化合物 4r (7. 44 g, 79%) を淡黄色結晶として得た。

<合成例 11 >

- 20 4s: 1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ピペラジン (5.0 g, 33 mmol)、アクリロニトリル (2.6 g, 49 mmol) をメタノール (50 mL) に溶解し室温で 3 時間、55°C で 4 時間搅拌した。反応液を濃縮し、減圧乾燥し化合物 4s (6.51g, 96%) を黄白色結晶として得た。

<合成例 12 >

- 25 4v: トルエン-4-スルホン酸 3-ブチニル エステル (4.0 g, 17.8 mmol)、モルホリン (2.94 mL, 26.7 mmol)、炭酸カリウム (2.96 g, 21.4 mmol) のアセトニトリル懸濁液 (40 mL) を 2.5 時間還流させた。放冷後、混合物を濾過し、残渣を ¹BuOMe (20 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、¹BuOMe (40 mL) を加え、生成物を

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

3N 塩酸 (30 mL x 1, 10 mL x 1) で抽出した。抽出液に 6N 水酸化ナトリウム水溶液を塩基性を示すまで加え、ジクロロメタン (40 mL x 1, 20 mL x 1) で抽出した。有機層を乾燥、濃縮し化合物 4v (2.44 g, 98%) を油状物質として得た。この油状物 4v (3.94 g, 28.2 mmol) をジエチルエーテル (20 mL) に溶解し、5 氷浴上攪拌しながら、4N 塩酸 - 酢酸エチル (7.8 mL, 31.2 mmol) を滴下した。室温で 30 分間攪拌後、析出物を濾取し、残渣をジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥することにより化合物 4v · HCl (3.78g, 76%) を白色固体として得た。

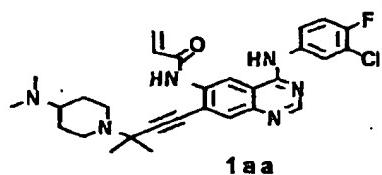
<実施例 26 >

- 10 1) トリエチルアミン (5.5 mL, 40 mmol) のエタノール溶液 (30 mL) に室温でジメチルアミン塩酸塩 (3.26 g, 40 mmol)、チタンテトライソプロポキシド (11.8 mL, 40 mmol) および 1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ピペリジン-4-オノ (41) (3.3 g, 20 mmol) を加えた。7 時間攪拌後、NaBH₄ (1.13 g, 30 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を 5% アンモニア水 (80 mL) にあけ、ジクロロメタン (100 mL) を加えた。混合物をセライト濾過し、濾上物をジクロロメタン (30 mL x 3) で洗浄した。有機層を分液後乾燥し、シリカゲルカラム (20 g) で濾過した。濾液を濃縮し、得られる固体を減圧下、昇華 (浴温度約 100°C/0.1 mmHg) させると [1-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)-4-ピペリジニル]ジメチルアミン (4aa) を無色結晶として得た。
- 15 2) 7-ブロモ-N⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジアミン (5) (557 mg, 1.52 mmol)、化合物 4aa (383 mg, 1.97 mmol)、トリエチルアミン (12 mL)、の DMF (2.4 mL) 溶液に対して、減圧下脱気、窒素置換という操作を 3 回行い、トリフェニルホスフィン (24 mg, 0.09 mmol)、酢酸パラジウム (II) (10 mg, 0.05 mmol) を加え、80°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温とした後、減圧下溶媒を留去した。残渣に重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (x 3)、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、アミノ体 2aa を得た。
- 20 3) アミノ体 2aa (690 mg, 1.43 mmol) とアクリル酸 (0.49 mL, 7.2 mL)

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

mol)、トリエチルアミン (0.30 mL, 2.15 mmol) および EDC (410 mg, 2.15 mmol) の DMF (8 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下留去し、残渣に重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水 (x 3)、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム-メタノール-トリエチルアミン) に付し、得られた粗精製物を水-エタノールにて再結晶し、目的とする化合物 1a a (127 mg, 16%) を得た。



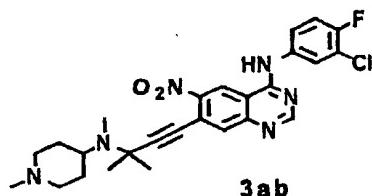
1aa: ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.32 (br d, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.76 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.15 (br s, 8H), 3.10 (br d, J = 11.3 Hz, 2H), 5.84 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H), 8.19 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

15

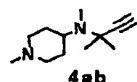
<実施例 27>

1) 合成例 4 記載の方法に準じて製造した (7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン塩酸塩を水-メタノール中、トリエチルアミンで処理して得られる (7-ブロモ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミン (3.0 g, 7.55 mmol) と合成例 1 の方法に準じて合成したアセチレン 4ab (1.76 g, 9.06 mmol)、およびトリエチルアミン (60 mL) の DMF 溶液 (9 mL) に対して、減圧下脱気、窒素置換という操作を 3 回行い、トリフェニルホスフィン (118 mg, 0.46 mmol)、酢酸パラジウム (II) (51 mg, 0.23 mmol) を加え 80°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温とした後、減圧下溶媒を留去した。残渣に重曹水を加え、

酢酸エチルにて抽出した。有機層を水 (x 3) 、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、ニトロ体 3ab を得た。



3ab: ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 1.66 (m, 4H), 1.95
 5 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.79 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.97
 (m, 1H), 7.48 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.16 (br
 d, J = 7.0Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.45-10.55 (br s, 1H).

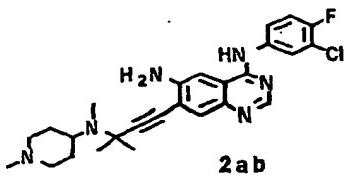


4ab [合成例 1 の方法に準じて合成；収率 69%]: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ p
 10 ppm: 1.31 (s, 6H), 1.45-1.72 (m, 4H), 1.77-1.93 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.
 21 (s, 3H), 2.70-2.95 (m, 3H), 3.10 (s, 1H).

2) ニトロ体 3ab、1N 塩酸 (22.5 mL, 22.5 mmol) 、および鉄粉末 (2.09 g,
 37.5 mmol) のエタノール (70 mL) 混合液を 1.5 時間還流させた。反応液を
 15 50°Cとした後、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (22.5 mL, 22.5 mmol) を加え、
 50°Cで 30 分攪拌し、反応液を室温とした後、セライトで濾過した。残渣を酢酸
 エチルで洗浄し、濾液を濃縮した後、残渣に重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出
 した。有機層を水 (x 3) 、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで
 乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をアセトトリリルに懸濁させ加熱還流下攪
 20 担した。室温とした後濾取し、目的とするアミノ体 2ab (2.78 g, 76%) を得
 た。

WO 02/066445

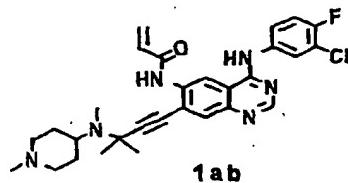
PCT/JP02/01575



2ab: ^1H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.50 (s, 6H), 1.66 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.79 (br d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.42 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.0, 2.4$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).

5

3) アミノ体 2ab を実施例 26 - 3) と同様な方法で目的化合物 1ab (収率 33%) へ変換した。



10 1ab: ^1H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 1.63 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.74 (br d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.92 (m, 1H), 5.85 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.18 (br d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

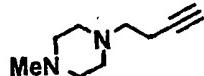
15

<実施例 28>

出発物質として、合成例 12 と同様な方法で 1 - メチルピペラジンおよびトルエン-4-スルホン酸 3 - ブチニル エステルから合成した 4ac (収率 80%) と (7 - プロモ - 6 - ニトロ - 4 - キナゾリニル) - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミンを用い、上記実施例 27 と同様な方法で、3ac、2ac および 1ac に変換した。

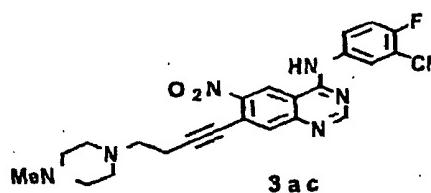
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

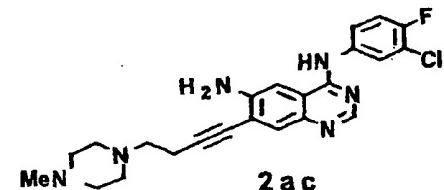


4ac: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.97 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.38 (dt, $J = 2.6, 7.7$ Hz, 2H), 2.46 (br s, 4H), 2.53 (br s, 4H), 2.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H).

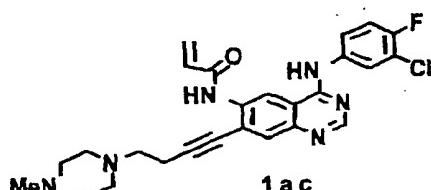
5



3ac: ^1H NMR (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.13 (s, 3H), 2.33 (br s, 4H), 2.47 (br s, 4H), 2.59–2.73 (m, 4H), 7.48 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 10.42 (br s, 1H).



10 2ac: ^1H NMR (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.16 (s, 3H), 2.36 (br s, 4H), 2.47 (br s, 4H), 2.60 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.42 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.20 (dd, $J = 6.8, 2.7$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).



15 1ac: ^1H NMR (270MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.15 (s, 3H), 2.32 (br s, 4H), 2.46 (br s, 4H), 2.60–2.69 (m, 4H), 5.86 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 1$

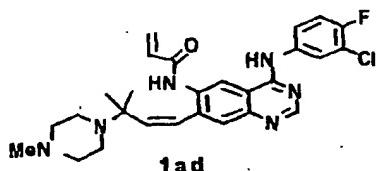
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

7.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H),
7.81 (br s, 2H), 8.16 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.78 (s, 1
H), 9.86 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

5 <実施例 2 9 >

化合物 2a (2.40 g, 5.3 mmol)、10%パラジウム炭素 (170 mg) の THF (15 mL) - エタノール (15 mL) 混合液を水素雰囲気下、室温で 12 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (クロロホルム - メタノール) に付し、アミノ体 [$m/z = 455$ ($M+1$)] (1.69g, 70%) を得た。
10 このアミノ体 (330 mg, 0.73 mmol) と EDC (278 mg, 1.45 mmol)、アクリル酸 (99 μ L) およびトリエチルアミン (200 μ L) の DMF 溶液 (2 mL) を室温で一晩攪拌した。反応液に重曹水 (40 mL) を加え、酢酸エチル (40 mL \times 1, 20 mL \times 1) で抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、得られた粗精製物をシリカゲルカラムに付し (クロロホルム - メタノール - トリエチルアミン)、アセトニトリル
15 で懸洗すると目的とする化合物 1ad (200 mg, 54%) が得られた。



1ad: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.96 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 2.00-2.
25 (m, 4H), 2.25-2.60 (m, 4H), 5.73 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 1$
0.4 Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 6.59
(dd, $J = 10.4, 16.9$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.80-7.92 (m, 1H),
20 7.90 (s, 1H), 8.20 (dd, $J = 2.2, 6.7$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.80 (s, 1
H), 9.92 (s, 1H).

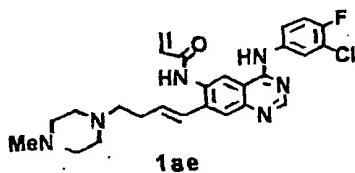
<実施例 3 0 >

化合物 4ac (333 mg, 2.18 mmol)、トリプチルスズヒドリド (764 mg, 2.62
25 mol) および 2,2' -アゾビスイソブチロニトリル (4 mg, 0.02 mmol) の混合物

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

を 80°Cで 2 時間攪拌した。この溶液に化合物 5 (670 mg, 1.80 mmol)、酢酸パラジウム (II) (10 mg)、トリフェニルホスフィン (24 mg)、DMF (1.3 mL) およびトリエチルアミン (7 mL) を加え、80°Cで 4 時間攪拌した。反応混合物に Pd₂(dba)₃ (dba = dibenzylideneacetone) (15 mg) を加え、還流下さらに 4 時間攪拌した。放冷後、弗化カリウム水溶液 (50 mL) を加え、室温でしばらく攪拌した。生成物を酢酸エチル (50 mL x 1, 20 mL x 2) で抽出し、有機層を乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム - メタノール - トリエチルアミン) に付し、目的物を含む油状物質 (1.02 g) を得た。この油状物質 (500 mg) と EDC (345 mg, 1.8 mmol)、アクリル酸 (0.123 mL, 1.8 mmol)、10 トリエチルアミン (0.25 mL, 1.8 mmol) および DMF (4.0 mL) を用い実施例 1 と同様な方法で反応を行った。粗精製物をカラムクロマト (クロロホルム - メタノール - トリエチルアミン) に付し、得られた油状物質 (180 mg) にアセトニトリルを少量加え、結晶化させた。さらにアセトニトリル (4 mL) を加え、還流下攪拌し室温まで冷却して析出物を濾取し、目的とする化合物 1ae (95 mg, 15 理論収率 21%)を得た。



1ae: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.14 (s, 3H), 2.10–2.50 (m, 12H), 5.82 (dd, J = 1.5, 10.2 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 1.5, 17.1 Hz, 1H), 6.52 (dt, J = 6.0, 15.8 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 10.2, 17.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 2.6, 6.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.03 (s, 1H).

<実施例 31> 1a・2 トシリ酸塩 (1a・2TsOH)
エタノール - 酢酸エチル溶液 (1:7, 140 mL) に化合物 1a (10.00 g) を加え攪拌し、これを濾過して[エタノール - 酢酸エチル (1:7, 10 mL) で洗浄] 得

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

られる溶液に、パラ-トルエンスルホン酸 (TsOH)・1水和物 (7.37g) をエタノール-酢酸エチル溶液 (1:7, 20 mL) に溶解、濾過 [エタノール-酢酸エチル (1:7, 10 mL) で洗浄] して得られる溶液を室温で加えた。室温で3時間攪拌後、生成した固体を濾取、減圧下70°C、5時間乾燥し、標題化合物を淡黄色結晶 (1 5.96 g) として得た。

1a・2TsOH: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.49 (s, 6H), 2.27 (s, 6H), 2.59 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 5.91 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 10.2Hz, 16.9Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 9.0Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 2.5Hz, 6.8Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 10.10 (s, 1H), 11.32 (br s, 1H).

<実施例3 2> 1a・3 塩酸塩 (1a・3HCl)

15 THF (40 mL) に化合物 1a (1.549 g) を加え攪拌し、これを濾過 [THF (6.5 mL) で洗浄] して得られる溶液を氷冷し、4規定塩酸-酢酸エチル溶液 (2.37 mL) を滴下した。氷冷下5時間攪拌した後、濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を黄色固体 (1.89 g) として得た。

1a・3HCl: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.75 (s, 6H), 2.86 (s, 3H), 3.25 - 3.90 (m, 8H), 5.90 (dd, J = 1.9, 10.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 1.9, 17.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 10.3, 17.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.47 (s, 1H).

25 <実施例3 3> 1a・2 塩酸塩 (1a・2HCl)

THF (38 mL) に化合物 1a (1.27 g) を加え溶解し、攪拌しながら、4規定塩酸-酢酸エチル溶液 (1.28 mL) を滴下した。室温下一晩攪拌後濾取、乾燥により標題化合物を白色固体 (1.17 g) として得た。この粗結晶 (0.16 g) を

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

イソプロパノール (IPA) - THF (1:1, 10 mL) に懸濁させ油浴温度 70°C で攪拌した。放冷後、生成物を濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を結晶性粉末 (7.8 mg) として得た。

1a·2HCl: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.55 (s, 6H), 2.80 (s, 3H), 2.90-3.80 (m, 8H), 5.90 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 10.30 (s, 1H).
元素分析：(計算値) (C₂₇H₃₀Cl₃FN₆O · 0.1IPA · 0.5H₂O として) C, 55.11; H, 5.39; Cl, 17.88; N, 14.13; (分析値) C, 55.26; H, 5.19; Cl, 17.72; N, 14.12.

10

<実施例 3 4> 1a·塩酸塩 (1a·HCl)

THF (3 mL) に化合物 1a (150 mg) を加えて得られる溶液を氷冷し、攪拌しながら 4 規定塩酸 - 酢酸エチル溶液 (81 μ L) を滴下した。室温で一晩攪拌した後、濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を白色固体 (140 mg) として得た。
15 1a·HCl: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.10-3.75 (m, 4H), 5.85 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.10 (br, 3H).

20 <実施例 3 5> 1a·2メシル酸塩 (1a·2MsOH)

THF (30 mL) に化合物 1a (1.50 g) を加え溶解し、室温で攪拌しながら 3 規定 メタンスルホン酸 (MsOH) - THF 溶液 (1.99 mL) を滴下した。室温で一晩攪拌した後、THF (15 mL) を加え濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を白色固体 (1.98 g) として得た。
25 1a·2MsOH: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 2.34 (s, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.40-2.70 (m, 2H), 2.90-3.80 (m, 6H), 5.90 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.55 (m, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.87 (br, 1H) 10.04 (s, 1H).

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

<実施例 3 6 > 1a・トシリ酸塩 (1a・TsOH)

酢酸エチル (70 mL) に化合物 1a (1.00 g) を溶解し、室温で攪拌しながら
 0.25 規定パラ-トルエンスルホン酸-酢酸エチル溶液 (8.27 mL) を滴下した。室
 5 温で 2 時間攪拌した後、濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を白色固体 (1.23 g)
 として得た。

1a・TsOH: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.50 (m, 2H),
 2.80 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.20-3.70 (m, 4H), 5.90 (d, 1H), 6.38 (d, 1
 H), 6.60 (dd, , 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40-7.60 (m, 3H), 7.80
 10 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.35 (b
 r, 1H), 9.98 (s, 1H), 10.20 (br, 1H).

<実施例 3 7 > 1a・エタンジスルホン酸塩 [1a・(CH₂SO₃H)₂]

アセトン (4 mL) に化合物 1a (100 mg) を溶解し、室温で攪拌しながら 0.
 15 5 規定エタンジスルホン酸-アセトン溶液 (0.4 mL) を滴下した。室温で一晩攪
 担した後、濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を白色固体 (89 mg) として得た。

1a・(CH₂SO₃H)₂: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.70-2.
 90 (m, 7H), 2.90-3.80 (m, 6H), 5.90 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H),
 7.50 (t, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.
 20 40 (br, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.50 (br, 1H).

<実施例 3 8 > 1a・2 エタンジスルホン酸塩 [1a・2(CH₂SO₃H)₂]

アセトン (2 mL) に化合物 1a (100 mg) を溶解し、室温で攪拌しながら 0.5
 規定 エタンジスルホン酸-アセトン溶液 (0.8 mL) を滴下した。室温で一晩攪拌
 25 した後、濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を白色固体 (122 mg) として得た。

1a・2(CH₂SO₃H)₂: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.60 (d, J = 2.6, 6H), 2.70-3.00
 (m, 13H), 3.20 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 5.40 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 7.60
 (t, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.00

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

(s, 1H), 9.80 (br, 1H), 10.20 (s, 1H).

<実施例 3 9> 1a・2ベンゼンスルホン酸塩 (1a・2PhSO₃H)

アセトン (3 mL) に化合物 1a (100 mg) を溶解し、室温で攪拌しながら 0.5 振定ベンゼンスルホン酸-アセトン溶液 (0.8 mL) を滴下した。室温で一晩攪拌した後、濾取、減圧下乾燥し、標題化合物を白色固体 (60 mg) として得た。

1a・2PhSO₃H: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.49 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.30 (d, 2H) 3.50 (d, 2H), 5.90 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H) 7.32 (m, 6H), 7.60 (m, 5H), 7.75 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.10 07 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.40 (br, 1H), 10.10 (s, 1H).

<実施例 4 0> 1a・1/2水和物 (1a・1/2H₂O) A型結晶体の調製 (1)

化合物 1a (9.00 g) に、アセトン (126 mL) を加え、内温 53°C に加熱攪拌した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながら、内温 24°C まで 7 時間かけて冷却した。析出物を濾取、濾上物をアセトンで洗浄し、減圧下 80°C、4 時間乾燥して、標題化合物を淡黄色結晶 (7.32 g, 81%) として得た。

この結晶の XRD パターンを図 1 に示し、本結晶を A 型結晶体とする。なお、図 1 に示す特徴的ピークは以下のとおりである。

特徴的ピーク (2θ, ±0.2°)

20 7.1°, 10.6°, 11.9°, 12.2°, 13.8°, 17.3°, 18.4°
IR (KBr) ν cm⁻¹: 3376, 2809, 1676, 1628, 1562, 1535, 1497, 1421, 1213, 1177.

融点: 131~133°C

元素分析: (計算値) (C₂₇H₂₈ClFN₆O · 1/2H₂O として) C, 62.85; H, 5.66; N, 25 16.29; (分析値) C, 62.68; H, 5.58; N, 16.14.

<実施例 4 1> 1a・1/2H₂O A型結晶体の調製 (2)

化合物 1a (150 mg) に、トルエン (3.0 mL) を加え、懸濁液のまま室温

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

で 69 時間攪拌した。懸濁液をろ過し、濾上物をトルエンで洗浄し、減圧下 60°C、6 時間乾燥して標題化合物を淡黄白色結晶 (131 mg, 87%) として得た。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

5 <実施例 4 2> 1a · 1/2H₂O A 型結晶体の調製 (3)

化合物 1a (150 mg) に、THF (1.0 mL) を加え、内温約 70°C に加熱した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながらヘプタン (1.3 mL) をゆっくり滴下し、その後室温まで冷却した。析出物を濾取、濾上物を THF - ヘプタン (1:2) で洗浄し、減圧下 60°C、6 時間乾燥して標題化合物を淡黄白色結晶として得た (90.5 mg, 59%)。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

元素分析：(計算値) (C₂₇H₂₆ClFN₈ · 1/2H₂O として) C, 62.85; H, 5.66; N, 16.29; (分析値) C, 62.68; H, 5.58; N, 16.14.

<実施例 4 3> 1a · 1/2H₂O A 型結晶体の調製 (4)

15 化合物 1a (200 mg) に、酢酸エチル (2.0 mL) を加え、内温約 70°C に加熱した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながら、ヘプタン (3.0 mL) をゆっくり滴下し、その後室温まで冷却した。析出物を濾取、濾上物を酢酸エチル - ヘプタン (1:2) で洗浄し、減圧下 60°C、6 時間乾燥して標題化合物を淡黄白色結晶として得た (119 mg, 79%)。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

20

<実施例 4 4> 1a · 2TsOH A 型結晶体の調製 (1)

実施例 3 1 の方法で得られた粗結晶 (568.23 g) にエタノール (3.41 L) を加え、攪拌しながら内温約 70°C に加温した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながら (攪拌速度約 90 rpm)、内温 26°C まで 16 時間かけて冷却した。析出物を濾取、濾上物をエタノールで洗浄し、減圧下 60°C、20 時間、75°C、12 時間乾燥して標題化合物を淡黄色結晶として得た (488.57 g, 85%)。

本結晶の XRD データを図 2 に示し、本結晶を A 型結晶体とする。なお、図 2 に示す特徴的ピークは以下のとおりである。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

特徴的ピーク (2θ、±0.2°)

3.3°、6.6°、7.5°、9.4°、13.9°、17.4°、19.1°

融点: 208.5~210°C

元素分析: (計算値) [C₄₁H₄₄ClFN₆O₂S₂ · 1/2H₂O (1a·2TsOH·1/2H₂O) として]

5 C, 57.23; H, 5.27; N, 9.77; S, 7.45 (分析値) C, 57.05; H, 5.09; N, 9.7
4. ;S, 7.45

<実施例 4 5> 1a·2TsOH A型結晶体の調製 (2)

実施例 3 1 の方法で得られた粗結晶 (148 mg) にイソプロピルアルコール (5.0 mL) を加え、攪拌しながら内温約 80°C に加温した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながら、室温まで冷却した。析出物を濾取、濾上物をイソプロピルアルコールで洗浄し、減圧下 60°C、6 時間乾燥して標題化合物を淡黄色結晶として得た (133mg, 90%)。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

15 <実施例 4 6> 1a·2TsOH A型結晶体の調製 (3)

実施例 3 1 の方法で得られた粗結晶 (107 mg) に THF (8.0 mL) を加え、懸濁液を室温で 65 時間攪拌した。懸濁液をろ過し、濾上物を THF で洗浄し、減圧下 60°C、3 時間乾燥して標題化合物を淡黄色結晶として得た (97 mg, 90%)。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

20

<実施例 4 7> 1a·2TsOH A型結晶体の調製 (4)

実施例 3 1 の方法で得られた粗結晶 (147 mg) にアセトニトリル (6.5 mL) を加え、攪拌しながら内温約 70°C に加温した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながら、室温まで冷却した。析出物を濾取、濾上物をアセトニトリルで洗浄し、減圧下 60°C、6 時間乾燥して標題化合物を淡黄色結晶 (113 mg, 77%) として得た。本結晶の XRD パターンは A 型結晶体を示した。

<実施例 4 8> 1a·2TsOH A型結晶体の調製 (5)

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

実施例 3 1 の方法で得られた粗結晶 (158 mg) にエタノール (2.5 mL) を加え、攪拌下内温約 80°C に加温した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながら、酢酸エチル (8.0 mL) を滴下し、その後室温まで冷却した。析出物を濾取、濾上物をエタノール：酢酸エチル (1:5) で洗净し、減圧下 60°C、6 時間乾燥し、
5 標題化合物を淡黄色結晶として得た (125 mg, 79%)。本結晶の XRD パター
ンは A 型結晶体を示した。

<実施例 4 9> 1a·3HCl·4H₂O A型結晶体の調製 (1)

実施例 3 2 の方法で得られた粗結晶 (12.73 g) にメタノール (310 mL) を
10 加え、攪拌下油浴温度 70°C に加温した。固体が完全に溶解した後、同温度下、
攪拌しながら酢酸エチル (120 mL) をゆっくり滴下した。その後溶液を攪拌し
ながら、室温までゆっくり冷却した。析出物を濾取し、減圧下 50°C、4 時間乾
燥した。得られた結晶を乳鉢で粉碎し、75%湿度条件下、室温で 3 日間調湿し、
標題化合物 (10.00 g) を無色結晶として得た。
15 本結晶の XRD パター
ンを測定し、本結晶形を A 型結晶体とする。
元素分析：(計算値) [C₂₇H₃₉Cl₄FN₆O₆ (1a·3HCl·4H₂O) として] C, 47.10; H,
5.71; N, 12.21; Cl, 20.60; (分析値) C, 47.29; H, 4.67; N, 12.31; Cl,
20.45.
水分分析 (カールフィッシャー法) : (計算値) 10.46%; (分析値) 1
20 0.20% (水分気化-電量滴定法); 10.15% (容量滴定法)。

<実施例 5 0> 1a·3HCl·4H₂O A型結晶体の調製 (2)

実施例 3 2 の方法で得られた粗結晶 (0.400 g) にメタノール (17 mL) を
加え、攪拌下油浴温度 70°C に加温した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪拌
25 しながら、室温までゆっくり冷却した。析出物を濾取し、減圧下 80°C、7 時間乾
燥し、標題化合物 (0.242 g) を無色結晶として得た。本結晶の XRD パター
ンは A 型結晶体を示した。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

<実施例 5 1 > 1a·3HCl·4H₂O A型結晶体の調製（3）

実施例 3 2 の方法で得られた粗結晶（0.400 g）に水（8.0 mL）を加え、室温で攪拌した。固体が完全に溶解した後、攪拌しながらアセトン（50 mL）を室温で加えた。析出物を濾取し、減圧下 80°C、7 時間乾燥し、標題化合物（0.145 3 g）を無色結晶として得た。本結晶のXRDパターンはA型結晶体を示した。

<実施例 5 2 > 1a·3HCl·4H₂O A型結晶体の調製（4）

実施例 3 2 の方法で得られた粗結晶（0.400 g）にアセトニトリル（6 mL）を加え、室温で 2 時間攪拌した。懸濁液をろ過し、得られた結晶を減圧下 80°C、7 時間乾燥し標題化合物（0.300 g）を無色結晶として得た。本結晶のXRDパターンはA型結晶体を示した。

<実施例 5 3 > 1a·3HCl·4H₂O A型結晶体の調製（5）

実施例 3 2 の方法で得られた粗結晶（0.400 g）に水（2.0 mL）を加え、攪拌下油浴温度 70°C に加温した。固体が完全に溶解した後、この溶液をアセトン（30 mL）に滴下した。析出物を濾取し、減圧下 80°C、7 時間乾燥し、標題化合物（0.313 g）を無色結晶として得た。本結晶のXRDパターンはA型結晶体を示した。

<実施例 5 4 > 1a·H₂SO₄

1a (1.09g, 2.15mmol) に 酢酸エチル（80mL）を加えて溶かし、濃硫酸（0.68 mL, 12.5mmol）に酢酸エチルを加えて全量を 25mLとした溶液を（4.31mL, 2.15mmol）加え、室温下 15 時間攪拌した。析出結晶をろ取し、酢酸エチルで結晶を洗浄し、60°Cで 4 時間減圧乾燥し、淡黄色の粗結晶（1.27g, 97.8%）を得た。
¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.79 (s, 3H), 2.90-3.50 (m, 8H), 5.86 (dd, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 10.01 (br s, 1H).

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

<実施例 5 5 > 1a·1.5H₂SO₄·H₂O

- 1a (1.08 g, 2.14 mmol) に酢酸エチル (80mL) を加えて溶解し、濃硫酸 (0.68 mL, 12.5mmol) に酢酸エチルを加えて全量を 25 mL とした溶液を (6.42 mL, 3.21mmol) 加え、室温下 18 時間攪拌した。析出結晶をろ取し、酢酸エチルで結晶を洗浄し、70°C、3 時間減圧下乾燥し、黄色の粗結晶 (1.34g, 95.9%) を得た。この粗結晶 (889 mg, 1.36 mmol) にメタノール (44.4 mL) を加え、加熱還流して溶解し、室温で 3 時間攪拌後、室温まで放冷した。析出結晶をろ取し、得られた結晶をメタノールで洗浄、70°Cで 2 時間減圧下乾燥し、黄色結晶 (604 mg, 68.0%) を得た。
- 10 ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 2.46–2.64 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.95–3.11 (m, 2H), 3.16–3.34 (m, 2H), 3.40–3.54 (m, 2H), 5.89 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.73–7.79 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.80 (s, 2H), 10.04 (s, 1H), 10.75 (br s, 1H).
元素分析：(計算値) (1a·1.5H₂SO₄·H₂O として) C, 48.25; H, 4.95; N, 12.5
15 O; S, 7.16; (分析値) C, 48.47; H, 4.95; N, 12.56; S, 7.11.

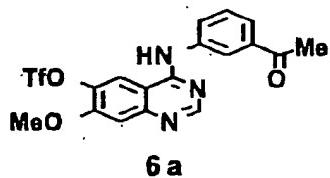
<合成例 1 3 > トリフルオロメタンスルホン酸 4-(3-アセチルフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-キナゾリニル エステル (6a) の合成

- 1) 酢酸 4-クロロ-7-メトキシ-6-キナゾリニル エステル [米国特許第 5,770,599 号および同 5,770,603 号記載] (3.74g, 14.8 mmol) および 3-アミノアセトフェノン (2.0 g, 14.8 mmol) のイソプロパノール溶液 (200 mL) を 5 時間加熱還流させた。放冷後、沈殿物を濾取し、酢酸 4-(3-アセチルフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-キナゾリニル エステル塩酸塩を得た (4.78 g, 1 塩酸塩として収率 83%)。この化合物 (3.0g, 7.74 mmol) のメタノール溶液 (100 mL) に 28% アンモニア水 (2 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌後、還流させた。生じた沈殿物を濾取、減圧下乾燥し、1-[3-(6-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニルアミノ)フェニル]エタノン (2.07 g, 87%) を得た。

WO 02/066445

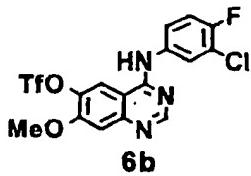
PCT/JP02/01575

2) 1-[3-(6-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニルアミノ)フェニル]エタノン (870mg, 2.8mmol)、ピリジン (0.34 mL, 4.2 mmol) のアセトニトリル溶液 (20 mL) を氷浴上攪拌し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.57 mL, 3.4 mmol) を滴下した。反応溶液を徐々に室温に昇温し、室温で 2 時間攪拌後、濃縮した。残渣に重曹水を加え、室温で 30 分間攪拌した。生成物を濾別し減圧下乾燥し、標題化合物 6a (1.20 g, 98%)を得た。



¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.65 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.40 (s, 1H),
10 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72-7.83 (m, 1H),
7.91 (br s, 1H), 8.16 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 1.8 Hz, 1H),
8.75 (s, 1H).

<合成例 14> トリフルオロメタンスルホン酸 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-キナゾリニル エステル (6b) の合成
15 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-オールを用い合成例 13-2) と同様な方法で目的とする 6-トリフレート体 6b を得た。



6b: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.07 (s, 3H), 7.45 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 2.5, 6.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.94 (s, 1H).

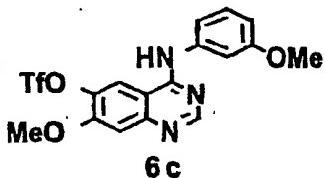
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

<合成例 15> トリフルオロメタンスルホン酸 4-(3-メトキシフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-キナゾリニル エステル (6c) の合成

4-(3-メトキシフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-オールを用い合成例 13-2) と同様な方法で目的とする 6-トリフレート体 6c (定量的)を得

5 た。



6c: ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.79 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.75 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.84 (br s, 1H).

10

<合成例 16> トリフルオロメタンスルホン酸 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-メトキシ-7-キナゾリニル エステル (6d) の合成

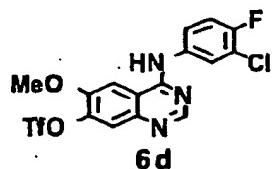
1) 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン塩酸塩 [Hennequin

ら、J. Med. Chem. 1999, 42 (26), 5369-5389 に記載]および 3-クロロ-4-フルオロアニリンを用い、上記 Hennequin ら記載の方法もしくは合成例 13 の方法で 7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミン塩酸塩に変換した (収率 83%)。この化合物 (412 mg) にトリフルオロ酢酸 (7 mL) を加え、90 分間加熱還流させ、放冷後反応液を氷水に注いだ。析出物を濾取し、濾上物をメタノールに溶解させ希アンモニア水をアルカリ性を呈するまで加えた。沈殿物を濾取し、水、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥すると 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-メトキシキナゾリン-7-オール (定量的) を得た。この化合物を合成例 13-2) と同様な方法で反応を行った。反応終了後、反応液を 1N 塩酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を溜去した。残渣を得た。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

シリカゲルカラムクロマト(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、目的とする
7-トリフレート体 6d (66%)を得た。



6d: ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.09 (s, 3H), 7.49 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 2.5, 6.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.92 (s, 1H).

<合成例 17> トリフルオロメタンスルホン酸 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-エトキシ-6-キナゾリニル エステル (6e) の合成

- 10 1) メタンスルホン酸 (723 mL) に 6,7-ジエトキシ-3*H*-キナゾリン-4-オン (120.9 g, 516 mmol) を加え、徐々に加熱しながら、内温 59~71°C で L-メチオニン (88.53 g, 593 mmol) を 10 分かけて加えた。80°C~104°C で 11 時間攪拌後、放冷した。水 (3 L) 続いて 48% 水酸化ナトリウム水溶液 (930 g) を加え、析出物を濾取し、水 (200 mL x2) で洗浄し、7-エトキシ-6-ヒドロキシ-3*H*-キナゾリン-4-オン (97.45 g, 473 mmol, 92%) を得た。
- 15 2) 無水酢酸 (825 mL) に 7-エトキシ-6-ヒドロキシ-3*H*-キナゾリン-4-オン (106.4 g, 516 mmol) を加え、内温 88°C で攪拌した。ピリジン (107 mL) を 10 分かけて滴下し、その後内温 98°C~103°C で 1.5 時間攪拌した。放冷後冰水 (3 L) を加え生成物を濾取し、水 (50 mL x 4) で洗浄した。結晶にメタノール (400 mL) および 1N 水酸化ナトリウム (100 mL) を加え 5 分間攪拌した。生成した結晶を濾取し、これと最初の濾液より得た結晶を合わせて、目的とする酢酸 7-エトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル エステル (49.3 g, 39%) を得た。
- 20 25 3) 上記エステル体 (60.14 g, 242 mmol) に塩化チオニル (810 mL) および

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

DMF (16.8 mL) を内温 16°C~21°Cで滴下し、内温 63°C~65°Cで 2 時間攪拌した。放冷後、反応液を濃縮し、トルエン (500 mL) を加え濃縮した。この操作を 2 回繰り返した後、クロロホルム (300 mL) に溶解し、飽和重曹水 (250 mL x 1, 300 mL x 1) で洗浄し、乾燥した。減圧下、溶媒を溜去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、酢酸 4-クロロ-7-エトキシ-6-キナゾリニル エステル (29.2 g, 45%)を得た。

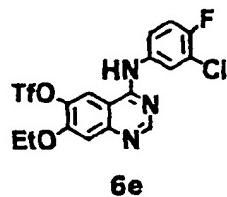
4) 酢酸 4-クロロ-7-エトキシ-6-キナゾリニル エステル (10 g, 40.3 mmol) にイソプロパノール (250 mL) および 3-クロロ-4-フルオロアニリン (5.86 g, 40.3 mmol) を加え、油浴温度 90°Cで 2 時間攪拌した。放冷後、生成物を濾取し、乾燥後、メタノール (120 mL) に加えた。28%アンモニア水 (12 mL) を加え、室温で攪拌後、水 (200 mL) を加えた。析出した生成物を濾取し、水で洗浄 (100 mL) 、減圧下乾燥し、4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-エトキシキナゾリン-6-オール (10.65 g, 79%)を得た。

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 4.34 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.41 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.22 (dd, J = 2.5, 6.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H).

5) 4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-エトキシキナゾリン-6-オール (10.5 g, 31.5 mmol) のアセトニトリル溶液 (350 mL) を氷浴上攪拌し、ピリジン (4.13 mL, 51.1 mmol) および無水トリフルオロメタンスルホン酸 (7.95 mL, 47.3 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。約半量になるまで減圧下濃縮し、水 (700 mL) およびメタノール (200 mL) を加えた。生成した固体を濾取し、減圧下乾燥し、標題化合物 6e (9.8 g, 67%)を白色固体として得た。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

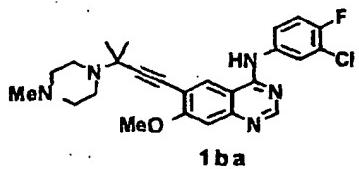


6e: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.35 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

5

<実施例 5 6 >

6-トリフレート体 6b (5.63 g, 12.46 mmol) および化合物 4a (2.49 g, 14.95 mmol) の DMF 溶液 (20 mL) に 10 分間窒素をバーリングした後、トリエチルアミン (4.30 mL, 31.15 mmol)、テトラキス (トリフェニルfosfin) パラジウム (283 mg) およびヨウ化銅 (I) (95 mg) を加え、50°Cで 1 時間攪拌した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (クロロホルム - メタノール) で精製後、アセトニトリル - 水から再結晶を行い、目的とするカップリング体 1ba (2.71 g, 46%) を白色結晶として得た。



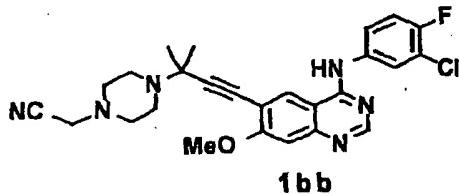
1ba: ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.52 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.57 (br s, 4H), 2.85 (br s, 4H), 3.98 (s, 3H), 7.16 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.97 (dd, $J = 2.6, 6.6$ Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

<実施例 5 7 >

20 6-トリフレート体 6b および化合物 4c を用い実施例 5 6 と同様な方法により、化合物 1bb (収率 66%) を白～微桃色結晶性粉末として得た。

WO 02/066445

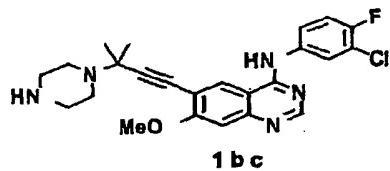
PCT/JP02/01575



1bb: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.52 (s, 6H), 1.87 (s, 3H), 2.60–2.80 (m, 8H), 3.54 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 7.17 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.6, 6.5$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

<実施例 5 8>

6-トリフレート体 6b および 4-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ピペラジン 10 (合成例 9 参照) を用い実施例 5 6 と同様な方法で反応を行った。反応液を減圧下濃縮後、クロロホルム-重曹水に分配し、有機層を減圧下濃縮した。粗精製物をアセトニトリルに懸濁させ攪拌した後、濾取して得られる固体をシリカゲルカラムクロマトにより精製し、目的とする化合物 1bc (收率 73%)を得た。



15 1bc: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.83 (br s, 4H), 3.11 (br s, 4H), 3.97 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.42 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.81 (m, 1), 8.16 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).
4-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ピペラジン (出発物質としてピペラジンを過剰 (2.5 当量) に用い、合成例 1 と同様な方法で合成、收率 42%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.39 (s, 6H), 2.30 (s, 1H), 2.61 (br s, 4H), 2.93 (m, 4H).

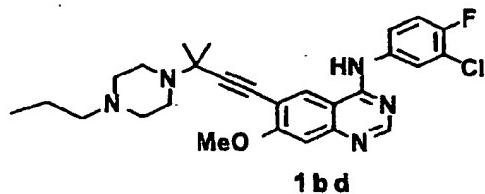
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

<実施例 5 9 >

化合物 1bc (200 mg, 0.44 mmol)、臭化プロピル (40 uL, 0.44 mmol)、炭酸カリウム (183 mg, 1.32 mmol) の DMF 溶液 (5 mL) を 60~70°C に加熱攪拌した。

- 5 臭化プロピルを逐次添加 (16 uL × 2) し、計 3 時間加熱攪拌後、酢酸エチルおよび塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を乾燥、減圧下溶媒を溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム - メタノール) で精製した。生成物を含むフラクションを濃縮し、アセトニトリル - 水に懸濁させ攪拌後、濾取することにより目的とする化合物 1bd (173 mg, 79%) を得た。

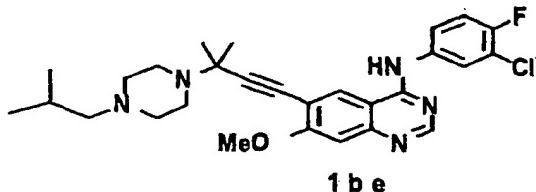


10

- 1bd: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 2.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.41 (br s, 4H), 2.69 (br s, 4H), 3.97 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.18 (dd, $J = 2.4, 6.9$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.815 6 (br s, 1H).

<実施例 6 0 >

化合物 1bc、ヨウ化イソブチルを用い実施例 5 9 と同様な方法で目的とする化合物 1be に変換した (収率 48%)。



- 20 1be: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.43 (s,

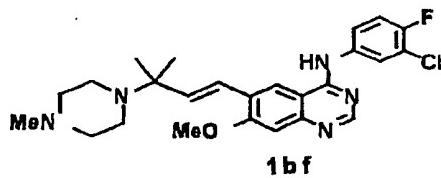
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

6H), 1.76 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.39 (br s, 4H), 2.70 (br s, 4H), 2.70 (br s, 4H), 4.02 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.44 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.57 (s, 2H), 9.86 (s, 1H).

5 <実施例 6 1 >

化合物 4a (0.44 g, 2.65 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 mL) を氷冷下攪拌し、これに 4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (pin-BH) の 1 M THF 溶液 (2.7 mL, 2.7 mmol) および RhCl(PPh₃)₃ (25 mg) を加えた。室温で 7 時間攪拌後、pin-BH の 1 M THF 溶液 (2.7 mL, 2.7 mmol) を加え、さらに一晩攪拌後、pin-BH の 1 M THF 溶液 (2.7 mL, 2.7 mmol) を加えた。9 時間攪拌後、-10°C に冷却し、重曹水を加えた。混合物をジエチルエーテル (40 mL x 1, 10 mL x 1) で抽出し、乾燥、濃縮し。得られた油状物質 (1.08g) に化合物 6d (452 mg, 1.0 mmol)、PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ [dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene] (27 mg, 0.03 mmol)、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (4.5 mL)、DMF (6 mL) を加えた。この混合液に対し脱気、窒素置換の操作を数回繰り返した後、0°C で 1 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水 (30 mL) を加え、生成物を酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾別した。濾液を濃縮すると目的とする 1bf (115 mg, 25%) が油状物質として得られた。これをジエチルエーテル (4 mL) に溶解し、氷冷下 4N 塩酸/酢酸エチル (61 uL) を加え室温下しばらく攪拌した。沈殿物を濾取し、1bf · 塩酸塩 (68 mg, 1 塩酸塩として収率 55%) を淡黄色粉末物質として得た。



WO 02/066445

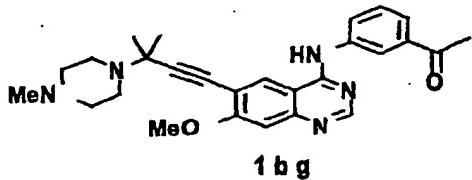
PCT/JP02/01575

1bf·HCl: ^1H NMR (300MHz, $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$) δ ppm: 1.50 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.80-3.60 (m, 8H), 3.97 (s, 3H), 6.67 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.02 (dd, $J = 2.4, 6.6$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H).

5

<実施例 6 2 >

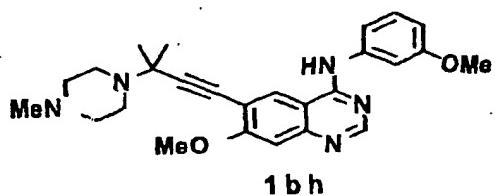
化合物 6a、化合物 4a を用い実施例 5 6 と同様な方法で反応を行い目的物である化合物 1bg (收率 59%)を得た。



1bg: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.53 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (br s, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.84 (br s, 4H), 3.99 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.74 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.78 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.16 (dd, $J = 2.1, 8.1$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H).

<実施例 6 3 >

15 化合物 6c および化合物 4a を用い実施例 5 6 と同様な方法で反応を行い目的物である化合物 1bh (收率 68%)を得た。



1bh: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.69 (br s, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.70 (dd, $J = 2.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 2

WO 02/066445

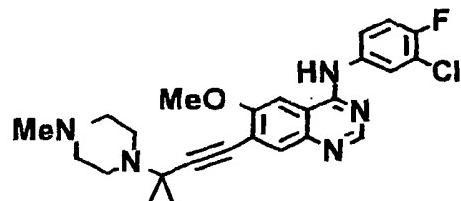
PCT/JP02/01575

H), 8.54 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H).

<実施例 6 4、6 5>

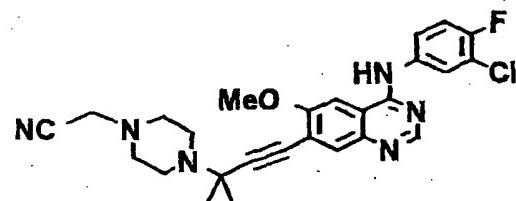
化合物 6d と化合物 4a および 4c を用い、実施例 5 6 と同様な方法で、それぞれ
5 1bi, 1bj に変換した。

<実施例 6 4>

**1bi**

1bi: 収率 78%; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.40 (br s, 4H), 2.68 (br s, 4H), 4.00 (s, 3H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.7, 6.6 Hz, 10 z, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.77 (s, 1H).

<実施例 6 5>

**1bj**

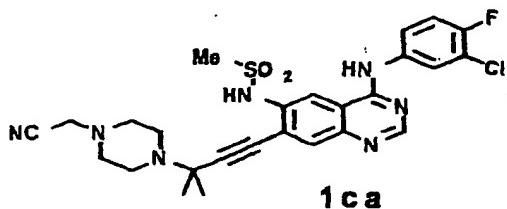
1bj: 収率 78%; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 2.56 (br s, 4H), 2.73 (br s, 4H), 3.73 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.4, 6.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.77 (s, 1H).

<実施例 6 6>

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

実施例 3 の方法で得られたアミノ体 2c (700 mg, 1.46 mmol) のピリジン (7 mL) 溶液を、0°C~5°Cに冷却後、メタンスルホニルクロリド (125 μL, 1.61 mmol) をゆっくり滴下した。反応器を氷浴につけたまま自然昇温させ、反応液を重曹水にあけた。析出した固体を濾取し、冷水で洗浄した。得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム-メタノール) に付し、得られた化合物をアセトニトリルにて懸洗した。生成物を濾取、減圧下乾燥し、目的とする化合物 1ca (552 mg, 68%)を得た。

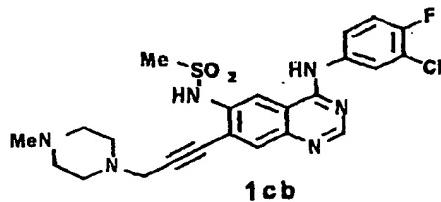


1ca: 収率 68% ; ¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 2.55 (br s, 4H), 2.74 (br s, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.09 (s, 1H).

<実施例 6 7 ~ 7 7 >

実施例 6 6 と同様な方法で対応するアミノ体 2 より合成した。

15 <実施例 6 7 >

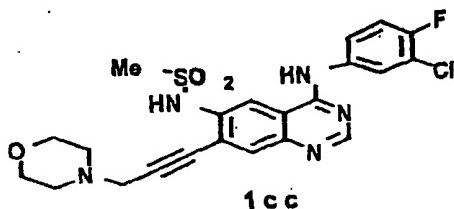


1cb: 収率 24% ; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.20 (s, 3H), 2.40 (br s, 4H), 2.60 (br s, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.07 (s, 1H).

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

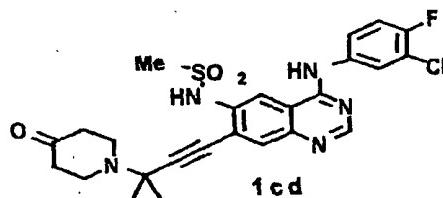
<実施例 6 8 >



1cc: 収率 45% ; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.59 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.63 (m, 6H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.10 (s, 1H).

5 H).

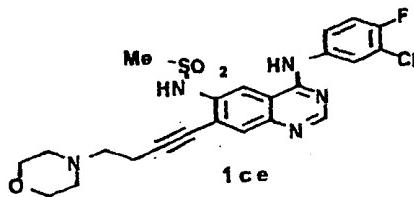
<実施例 6 9 >



1cd: 収率 32% ; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.55 (s, 6H), 2.40 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.12 (br d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.10 (s, 1H).

10 H).

<実施例 7 0 >



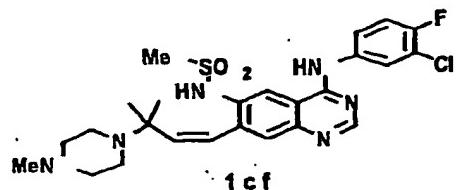
1ce: 収率 49% ; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.25-2.80 (m, 8H), 3.11 (s, 3H), 3.58 (br s, 4H), 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 8.11 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

15 H).

<実施例 7 1 >

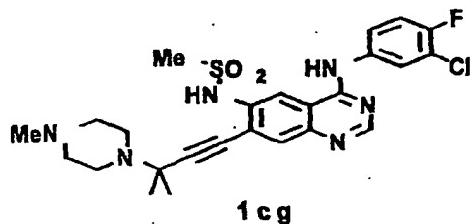
WO 02/066445

PCT/JP02/01575



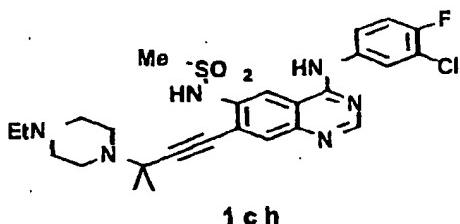
1cf: 収率 54% ; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.02 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.18 (br s, 4H), 2.51 (br s, 4H), 3.06 (s, 3H), 5.89 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.0Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.14 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

<実施例 7 2 >



1cg: 収率 62% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.43 (br s, 4H), 2.71 (br s, 4H), 3.10 (s, 3H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)..

<実施例 7 3 >



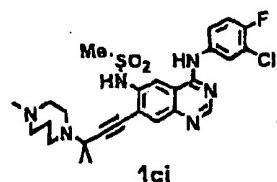
1ch: 収率 29% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.46 (s, 6H), 2.35 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.50 (br s, 4H), 2.72 (br s, 4

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

H), 3.09 (s, 3H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (br s, 2H), 8.12 (dd, J = 2.4, 6.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.04 (s, 1H).

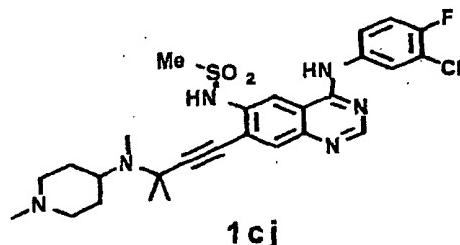
<実施例 7' 4 >



5

1ci: 収率 56%; ^1H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 1.82 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.91 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 7.45 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (br s, 2H), 8.11 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

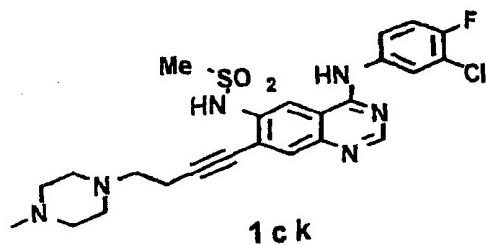
10 <実施例 7' 5 >



1cj: 収率 46%; ^1H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.49 (s, 6H), 1.71 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.85 (br d J = 11.3 Hz, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.12 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.02 (s, 1H).

15

<実施例 7' 6 >



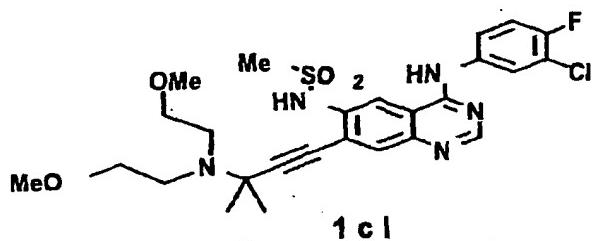
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

1ck: 収率 24% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.17 (s, 3H), 2.36 (br s, 4H), 2.50 (br s, 4H), 2.69 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (br s, 2H), 8.13 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

5

<実施例 7 7 >



1c1: 収率 31% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 2.87 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.26 (s, 6H), 3.25-3.51 (m, 4H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.40-9.60 (br s, 1H), 10.09 (s, 1H).

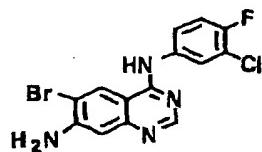
<実施例 7 8 >

1) 5-ブロモ-4-ニトロアントラニル酸 (特開 2000-169451 に記載) (5.65 g, 21.7 mmol) に酢酸ホルムアミジン (4.51 g, 43.3 mmol) およびメトキシエタノール (60 mL) を加え、4 時間還流させた。反応液が約 200 mL になるまで水を加え、析出物を濾過し、水で洗浄した。減圧下乾燥し、6-ブロモ-7-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オン (5.21g, 64%) を得た。6-ブロモ-7-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オン (1.34 g, 5.0 mmol) のトルエン溶液 (20 mL) にオキシ塩化リン (0.70 mL, 7.5 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.29 mL, 7.5 mmol) を加え、80°C、5 時間攪拌した。室温で 3-クロロ-4-フルオロアニリン (1.09 g, 7.5 mmol) のイソプロパノール溶液 (5 mL) を加え、一晩攪拌した。反応液をヘキサン (30 mL) に注ぎ、30 分間室

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

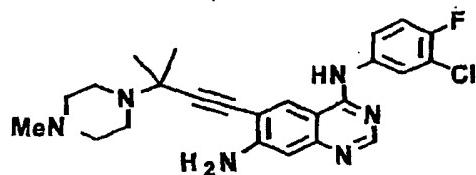
温で攪拌後、生成物を濾取、乾燥した。この化合物に還元鉄 (1.10 g, 20.0 mmol)、1N 塩酸 (10 mL)、およびエタノール (30 mL) を加え、1 時間還流させた。50°Cで 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え 30 分間攪拌後、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をアセトニトリル (10 mL) で懸洗し、6 - ブロモ - N⁴ - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4,7 - キナゾリンジアミン (5') (987 mg, 54%) を得た。



5'

5' : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6.24 (br s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.42 (br t, 1H), 7.79 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).

10 2) この化合物 5' および化合物 4a を用い、実施例 3 と同様な方法で反応を行い、N⁴ - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - [3 - メチル - 3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1 - プチニル] - 4,7 - キナゾリンジアミン (2a') (収率 68%) を得た。



2a'

15

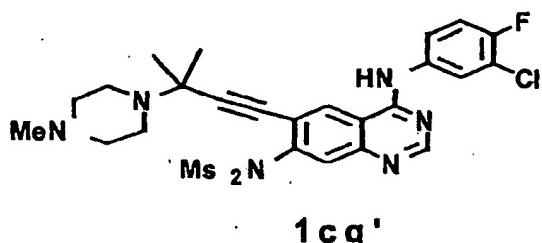
2a' : ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.38 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 2.6, 6.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.65 (br s, 1H).

3) 2a' (200 mg, 0.44 mmol) のピリジン溶液 (4 mL) にメタンスルホニルク

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

ロリド (80 μ L, 1.0 mmol) を加え、室温で4時半攪拌し、メタンスルホニルクロリド (80 μ L, 1.0 mmol) を加えた。一晩攪拌後、さらにメタンスルホニルクロリド (80 μ L, 1.0 mmol) を加え6時間後濃縮した。水を入れ、酢酸エチル (30mL \times 2) で抽出し、乾燥、濃縮した。得られた固体をアセトニトリルで懸洗、
5 濾取し化合物 1cg' (145 mg, 55%)を得た。



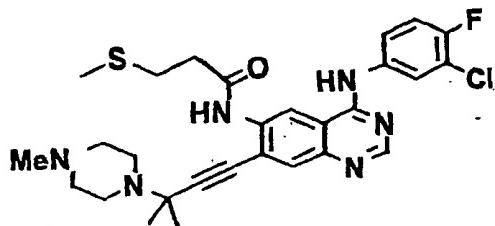
1cg' : TOF Mass: m/z = 609 [M+1];
¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.41 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.33 (br s, 4H), 2.66 (br s, 4H), 3.61 (s, 6H), 7.46 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.20 (br s, 1H).

<実施例 7 9 >

合成例 2 の方法で得られたアミノ体 2a (453 mg, 1.00 mmol)、3-メチルチオ
15 プロピオン酸クロライド (152 mg, 1.20 mmol)、トリエチルアミン (167 μ L, 1.20 mmol) の DMF (4.5 mL) 溶液を室温で19時間、さらに40°Cで6時間攪拌した。
 反応液を重曹水 (100 mL) にあけ、酢酸エチル (100 mL \times 2) で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (100 mL \times 2) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト（塩化メチレン-メタノール）に付し、さらに酢酸エチルから再結晶することで目的とするカップリング化合物 1af (120 mg, 22%)を得た。

WO 02/066445

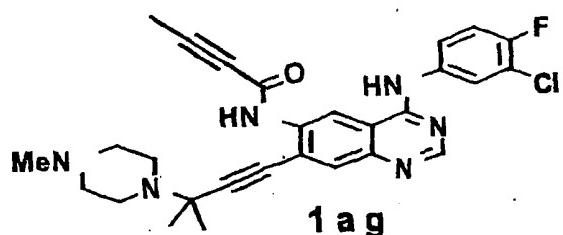
PCT/JP02/01575



1af: ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.38 (br s, 4H), 2.67 (br s, 4H), 2.74–2.83 (m, 4H), 7.46 (t, 5J = 9.0 Hz, 1H), 7.80–7.85 (m, 2H), 8.17 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 8.62 (br s, 2H), 9.66 (s, 1H), 10.03 (s, 1H).

<実施例 80 >

合成例 2 の方法で得られたアミノ体 2a (452 mg, 1.00 mmol)、テトロン酸 (10 26 mg, 1.50 mmol)、重曹 (423 mg, 5.00 mmol)、HATU (701 mg, 1.84 mmol) の DMF (1.0 mL) 溶液を室温で 20 時間攪拌した。反応液を重曹水 (100 mL) にあけ、酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (50 mL x 2) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (塩化メチレン-メタノール) に付し、さらに酢酸エチルでケン洗することで目的とするカップリング化合物 1ag (71 mg, 14%) を得た。



WO 02/066445

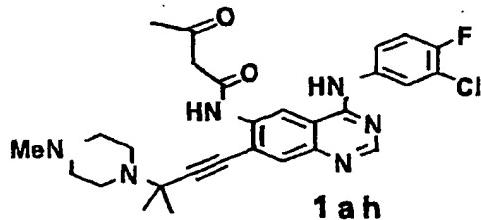
PCT/JP02/01575

1a_g: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.67 (br s, 4H), 7.46 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 8.19 (dd, J = 6.3, 1.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 10.26 (s, 1H).

5

<実施例 8 1 >

合成例 2 の方法で得られたアミノ体 2a (452 mg, 1.00 mmol)、ケテンダイマー (220 mg, 2.61 mmol) のトルエン (15 mL) 溶液を室温で 1.5 時間還流させた。反応液を濃縮後シリカゲルカラムクロマト (塩化メチレン-メタノール) に付し 10 目的とするカップリング化合物 1ah (110 mg, 20%) を得た。



1ah: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.44 (br s, 4H), 2.67 (br s, 4H), 3.17 (s, 2H), 7.45 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 8.14 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 10.01 (s, 1H).

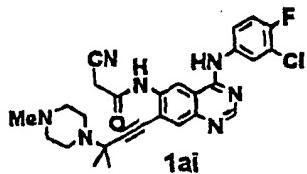
<実施例 8 2 >

合成例 2 の方法で得られたアミノ体 2a (452 mg, 1.00 mmol)、シアノ酢酸 (425 mg, 5.00 mmol)、トリエチルアミン (209 μL, 1.50 mmol)、EDC (288 mg, 20 1.5 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液を室温で 14 時間攪拌した。反応液を重曹水 (100 mL) にあけ、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (50 mL × 2) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (塩化メチレン-メタノール) に付し、さらにメタノールから再結晶し、目的とするカップリング化合物 1ai (189 mg,

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

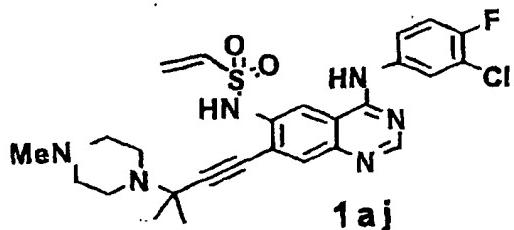
37%) を得た。



1ai: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (br s, 4H), 2.74 (br s, 4H), 4.14 (s, 2H), 7.46 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 8.19 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

<実施例 8 3 >

合成例 2 の方法で得られたアミノ体 2a (905 mg, 2.00 mmol)、2-クロロエタノスルホニルクロライト (840 μ L, 8.00 mmol) のピリジン (5.0 mL) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水 (200 mL) にあけ、酢酸エチル (200 mL \times 2) で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (300 mL \times 3) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (塩化メチレン-メタノール) に付し、さらに pTLC (塩化メチレン-メタノール) に付し、目的とするカップリング化合物 1aj (9 mg, 0.8%) を得た。



1aj: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.55 (br s, 4H), 2.77 (br s, 4H), 5.75 (s, 1H), 5.91 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 16.4, 9.9 Hz), 7.45 (t, J = 9.1

WO 02/066445

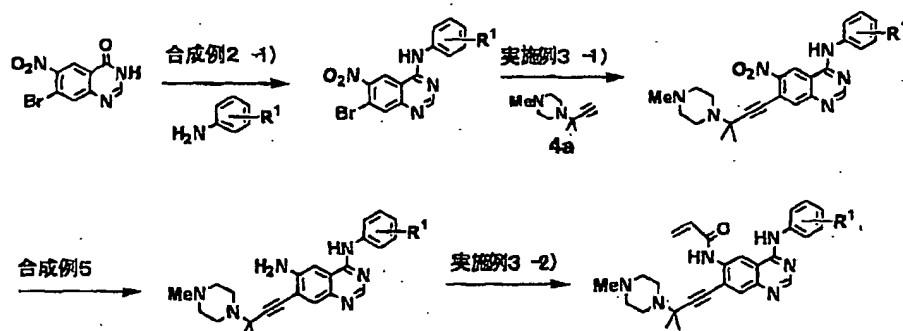
PCT/JP02/01575

Hz, 1H), 7.74–7.83 (m, 2H), 8.13 (dd, $J = 6.8, 2.2$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

<実施例 8 4～8 7>

- 5 7-プロモ-6-ニトロ-3*H*-キナゾリン-4-オンと 7-プロモ-8-ニトロ-3*H*-キナゾリン-4-オンの混合物(約 3:1) および各種アニリンを出発物質として用い、合成例 2-1) の方法、実施例 3-1) の方法(化合物 4a も同時に使用)、合成例 5 の方法、および実施例 3-2) の方法に従い、化合物 1ak ~ 1an を合成した (Scheme 6)。

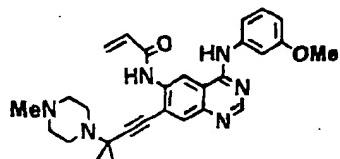
Scheme 6



10

<実施例 8 4>

アニリンとして 3-メトキシアニリンを用い、目的とする化合物 1ak に変換した(収率 40%)。



- 15 1ak: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (br s, 4H), 2.63 (br s, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.83 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 17.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H),

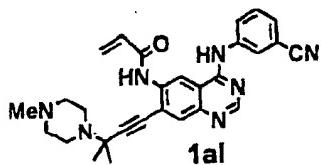
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

6.72 (dd, $J = 7.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48–7.55 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

5 <実施例 8 5 >

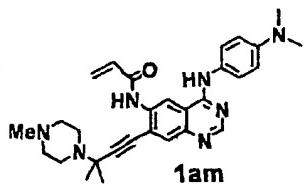
アニリンとして 3-アミノベンゾニトリルを用い、目的とする化合物 1al に変換した (收率 11%)。



1al: ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.34 (br s, 4H), 2.63 (br s, 4H), 5.84 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 7.57–7.64 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.12 (s, 1H).

15 <実施例 8 6 >

アニリンとして *N,N*-ジメチルベンゼン-1,4-ジアミノベンゼンを用い、目的とする化合物 1am に変換した (收率 72%)。



1am: ^1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.35

WO 02/066445

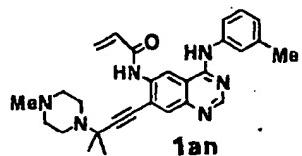
PCT/JP02/01575

(br s, 4H), 2.63 (br s, 4H), 2.90 (s, 6H), 5.82 (br d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.31 (br d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

5

<実施例 8.7 >

アニリンとして、 α -トリルアミンを用い、目的とする化合物 1an に変換した
(収率 63%)。



10 1an: ^1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.42 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.34 (br s, 7H), 2.62 (br s, 4H), 5.83 (dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 17.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 17.3, 10.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.63 (br s, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.84 (s, 1H).

15

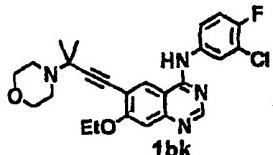
<実施例 8.8 >

合成例 1.7 で調製したトリフレート体 6e (1.00 g, 2.15 mmol)、および化合物 4b (395 mg, 2.58 mmol)、トリエチルアミン (16 mL)、DMF (4 mL) を加え、脱気、窒素置換という操作を繰り返した後、酢酸パラジウム(II) (48.2 mg) およびトリフェニルホスフィン (67.9 mg) を加え、80°Cで 5 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に 5%重曹水と飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。乾燥、濃縮後残渣を精製し [シリカゲルカラムクロマトグラフィー、エタノール-水で懸洗、THF-水より再結晶]、目的とするカップリング体 1bk (434 mg, 43%) を

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

無色結晶として得た。

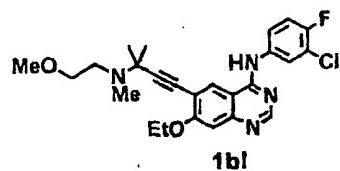


1bk: ^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.51 (s, 6H), 1.53 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.6, 6.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).

<実施例 8 9 ~ 1 1 1 >

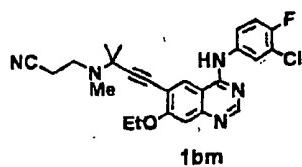
トリフレート体 6e および種々の化合物 4 を用い、実施例 9 7 と同様な方法で化合物 1bl ~ 1bah を合成した。化合物の構造と収率およびスペクトルデータを
10 以下に記す。

<実施例 8 9 >



1bl (収率 70%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.51 (s, 6H), 1.51 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.82 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.54 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.7, 6.5 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

<実施例 9 0 >



WO 02/066445

PCT/JP02/01575

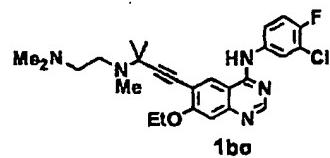
1bm (收率 53%) : ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.51 (s, 6H), 1.53 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.59 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.56 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 2.6, 6.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

<実施例 9 1 >



10 1bn (收率 55%) : ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.40–1.60 (m, 11H), 1.60–1.75 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 4.19 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.7, 6.5 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).

15 <実施例 9 2 >



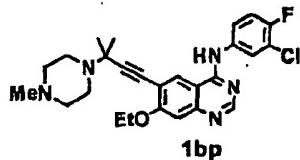
1bo · nHCl [1bo をメタノール-酢酸エチル (1 : 2) 中、塩酸/酢酸エチル (3 当量) で塩酸塩化した] (n = 3 として收率 41%) : ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.82 (br s, 6H), 2.89 (s, 6H), 2.92 (br s, 3H), 3.70 (br s), 4.30 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.55 (t, J

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

=9.0 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.11 (dd, J = 2.6, 2.7 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.52 (br s, 1H).

<実施例 9 3 >

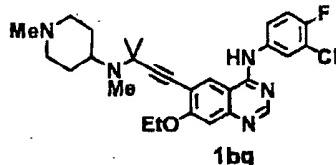


5

1bp (收率 48%): 1H NMR (270 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.43–1.47 (m, 3H), 1.43 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.71 (br s, 4H), 4.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.84 (s, 1H).

10

<実施例 9 4 >

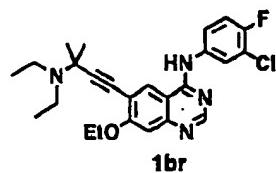


1bq (收率 23%): 1H NMR (270 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.52 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.79 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 2.7, 6.5 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).

<実施例 9 5 >

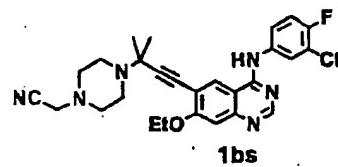
WO 02/066445

PCT/JP02/01575



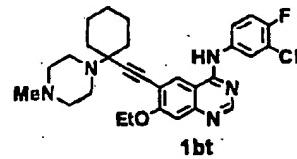
1br (收率 55%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.00–1.20 (m, 6H), 1.40–1.60 (m, 9H), 2.80 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 4.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.88 (s, 5 1H), 7.94 (dd, $J = 2.7, 6.5$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

<実施例 9 6 >



1bs (收率 31%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.53 (s, 6H), 1.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.73 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 2.7, 6.8$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).

<実施例 9 7 >



15

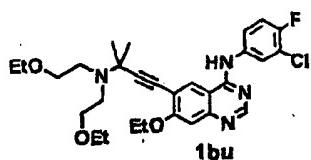
1bt (收率 14%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.77 (m, 5H), 2.17 (m, 2H), 2.32 (s, 3H),

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

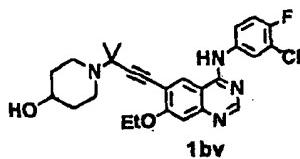
2.57 (br s, 4H), 2.88 (br s, 4H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H),
 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.65
 (s, 1H).

5 <実施例 9 8 >



1bu (收率 48%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.52 (s, 6H), 1.52 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.96 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.37 (s, 6H), 3.51 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

<実施例 9 9 >

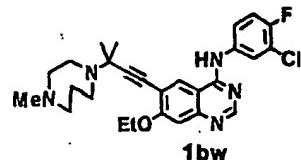


1bv (收率 23%): ^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.44 (m, 11H), 1.77 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.40–3.50 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.43 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

WO 02/066445

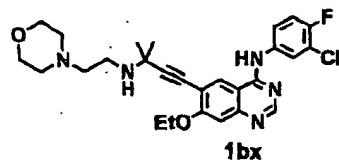
PCT/JP02/01575

<実施例 100 >



1bw (收率 50%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.50 (s, 6H), 1.52 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.65 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 4.18 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.96 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

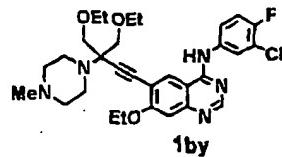
<実施例 101 >



10 1bx (收率 59%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.51 (s, 6H), 1.53 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.58 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.68 (m, 4H), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).

15

<実施例 102 >

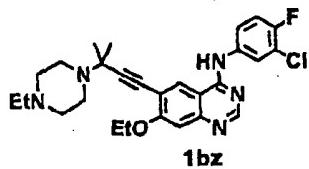


WO 02/066445

PCT/JP02/01575

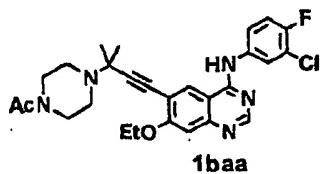
1by (收率 76%)：¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.50 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.50–2.60 (br s, 4H), 2.89 (br s, 4H), 3.57–3.82 (m, 8H), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).

<実施例 103>



1bz (收率 64%)：¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.53 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.46 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.50–2.60 (br s, 4H), 2.88 (br s, 4H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 2.7, 6.5 Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H).

15 <実施例 104>



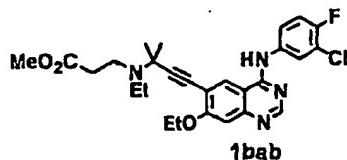
1baa (收率 76%)：¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.51 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.74 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 6.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.66

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

(s, 1H).

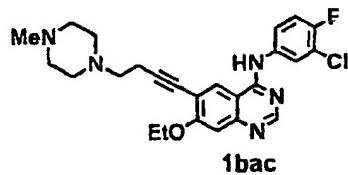
<実施例 105 >



5 1bab (收率 47%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.7, 6.5$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

10

<実施例 106 >



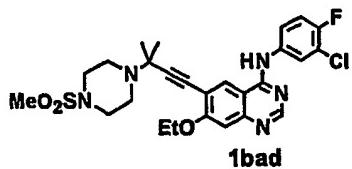
1bac (收率 8%): ^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.49 (br s, 4H), 2.64 (br s, 4H), 2.73 (m, 4H), 4.21 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.95 (dd, $J = 2.7, 6.5$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

<実施例 107 >

20

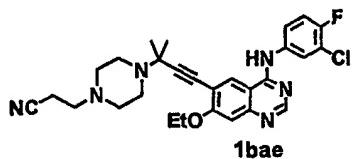
WO 02/066445

PCT/JP02/01575



1bad (收率 65%): ^1H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.47 (s, 6H), 2.83 (br s, 4H), 2.89 (s, 3H), 3.17 (br s, 4H), 4.22 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.82 (m, 5H), 8.20 (dd, $J = 2.7, 6.8$ Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 9.83 (s, 1H).

<実施例 108 >

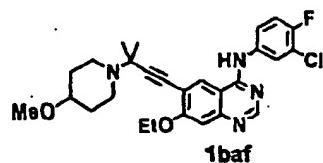


1bae (收率 39%): ^1H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 1.46 (t, 3H), 1.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.50 (br s, 4H), 2.54 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.73 (br s, 4H), 4.21 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.20 (dd, $J = 2.7, 6.8$ Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 9.84 (s, 1H).

15 <実施例 109 >

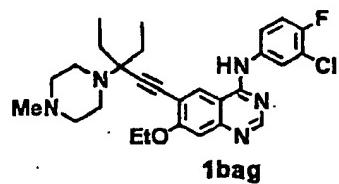
WO 02/066445

PCT/JP02/01575



1baf (收率 49%)：¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.45 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

<実施例 110 >

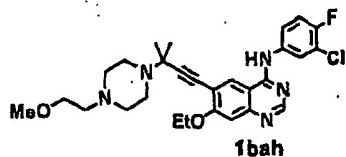


1bag (收率 64%)：¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.71 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (br s, 4H), 2.69 (br s, 4H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.44 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.17 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.87 (s, 1H).

15 <実施例 111 >

WO 02/066445

PCT/JP02/01575



1bah (收率 29%) : ^1H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.43 (s, 6H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.42 – 2.52 (m, 4H), 2.44 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.71 (br s, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.84 (s, 1H).

<合成例 18> トリフルオロメタンスルホン酸 7-エトキシ-4-[3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)フェニルアミノ]-6-キナゾリニル エステル (6f) の合成

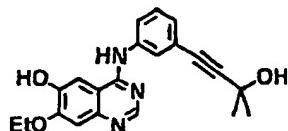
酢酸 4-クロロ-7-エトキシ-6-キナゾリニル エステル (400 mg, 1.50 mmol) にイソプロパノール (10 mL)–ジクロロメタン (2 mL) を加え攪拌しながら、4-(3-アミノフェニル)-2-メチル-3-ブチン-1-オール (290 mg, 1.65 mmol) を加えた。一時間半後ヘキサン (50 mL) を加え濃縮した。残渣にイソプロパノール (10 mL)–ジクロロメタン (2 mL) を加えた後、ヘキサン (30 mL) をゆっくり滴下し、氷冷下 15 分間攪拌した。生成物を濾取、減圧下乾燥し、酢酸 {7-エトキシ-4-[3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)フェニルアミノ]-6-キナゾリニル エステル (547 mg, 83%)} を黄色固体として得た。

このエステル体 (513 mg, 1.16 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、28%アンモニア水 (1 mL) を加え室温で攪拌した。水 (10 mL) を加え 30 分攪拌後、生成物を濾取し、減圧下乾燥し、7-エトキシ-4-[3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)フェニルアミノ]キナゾリン-6-オール (392 mg, 93%) を無色固

WO 02/066445

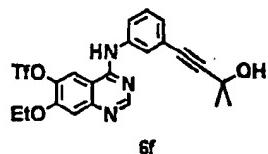
PCT/JP02/01575

体として得た。



¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (s, 6H), 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.56 (br s, 1H).

この化合物を合成例 1 3-2) と同様な方法で標題化合物 (6f) (定量的) に変換した。



6f

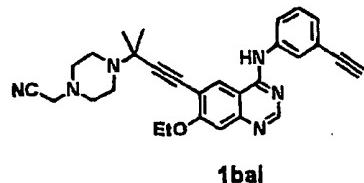
6f: ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (s, 6H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 11.19 (br s, 1H).

<実施例 1 1 2 >

化合物 6f と化合物 4c を用い実施例 8 8 と同様な方法を用い、カップリング体を得た (収率 76%)。このカップリング体 (565 mg, 1.05 mmol) および水酸化カリウム (299 mg, 5.33 mmol) のトルエン懸濁液 (21 mL) を 80°C で 1 時間、還流下 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥、濃縮後シリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル) に付し、得られる固体をエタノール-水より再結晶し、化合物 1bai (162 mg, 32%) を得た。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

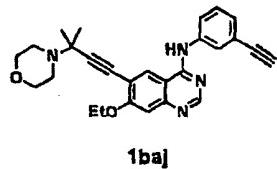


1bai : ^1H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.40–1.50 (m, 9H), 2.56 (br s, 4H), 2.77 (br s, 4H), 3.72 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.21 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H).

<実施例 1 1 3～1 1 7>

10 トリフレート体 6f および種々の化合物 4 を用い、実施例 1 1 2 と同様な方法で化合物 1baj ~1ban を合成した。化合物の構造とスペクトルデータを以下に記す。

<実施例 1 1 3>

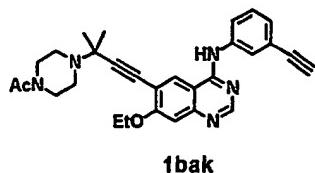


15 1baj : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.71 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 4.21 (s, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.40 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.79 (s, 1H).

WO 02/066445

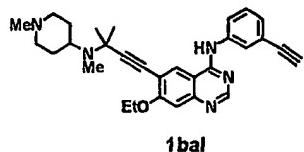
PCT/JP02/01575

<実施例 1 1 4 >



1bak : ^1H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.53 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.81 (br s, 4H), 3.55 (br s, 4H), 4.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.21 (s, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.91 (br s, 1H).

<実施例 1 1 5 >



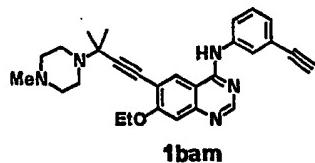
[0]

1bal : ^1H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.52-1.90 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.77 (br d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.95 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.22 (q, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.56 (s, 2H), 9.78 (br s, 1H).

<実施例 1 1 6 >

WO 02/066445

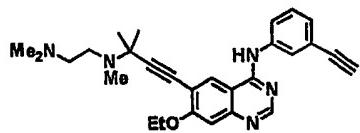
PCT/JP02/01575



1bam : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.52 (s, 6H), 1.52 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (br s, 4H), 2.87 (br s, 4H), 3.09 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

5

<実施例 1 1 7 >

**1ban**

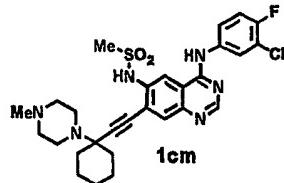
1ban : ^1H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (m, 9H), 2.15 (s, 6H), 2.25-2.40 (m, 5H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.22 (q, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.79 (br s, 1H).

10

<実施例 1 1 8 ~ 1 3 0 >

15 実施例 6 6 と同様な方法で対応するアミノ体 2 より合成した。

<実施例 1 1 8 >



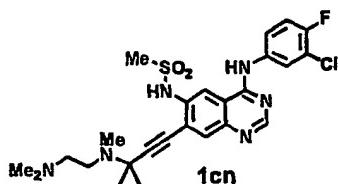
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

1cm: 収率 57% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.33 (m, 1H), 1.63 (m, 7H), 2.00 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.44 (br s, 4H), 2.71 (br s, 4H), 3.10 (s, 3H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

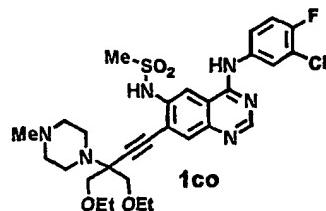
5

<実施例 119>



1cn: 収率 62% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.44 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 10 2.99 (s, 3H), 7.45 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.11 (dd, J = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

<実施例 120>

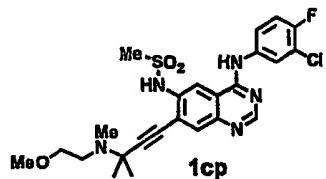


15 1co: 収率 41% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.39 (br s, 4H), 2.75 (br s, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.52 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.67 (m, 4H), 7.45 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.07 (s, 1H).

WO 02/066445

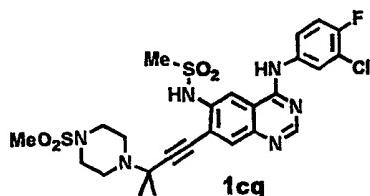
PCT/JP02/01575

<実施例 1 2 1 >



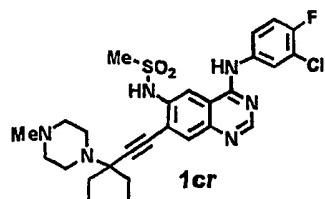
1cp: 収率 56% ; ¹H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.43 (t, J = 5.6.3 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.6, 6.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.08 (s, 1H).

<実施例 1 2 2 >



10 1cq: 収率 63% ; ¹H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 2.78 (br s, 4H), 2.87 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.15 (br s, 4H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 2.4, 7.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 10.09 (s, 1H).

15 <実施例 1 2 3 >



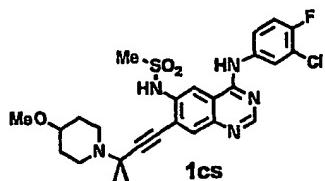
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

1cr: 収率 55% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.74 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.41 (br s, 4H), 2.68 (br s, 4H), 3.08 (s, 3H), 7.45 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 2.4, 7.0$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.04 (s, 1H).

5

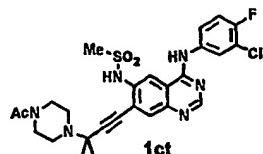
<実施例 124>



10 1cs: 収率 49% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.42 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.89 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.00-4.00 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 2.7, 7.0$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.08 (s, 1H).

15

<実施例 125>

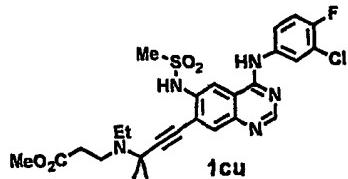


1ct: 収率 34% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 2.61 (br s, 2H), 2.68 (br s, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.44 (br s, 4H), 7.45 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 2.7, 7.0$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.08 (s, 1H).

WO 02/066445

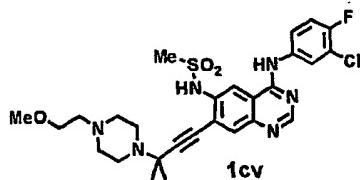
PCT/JP02/01575

<実施例 126 >



1cu: 収率 69% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H),
 5 1.47 (s, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H),
 1H, 7.80 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 2.7, 7.0$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (s,
 1H), 9.52 (br s, 1H), 10.09 (s, 1H).

10 <実施例 127 >

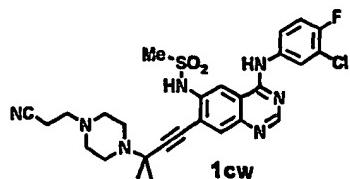


1cv: 収率 53% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.50 (br s, 6H), 2.69 (br s, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 2.4, 6.8$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.08 (s, 1H).

<実施例 128 >

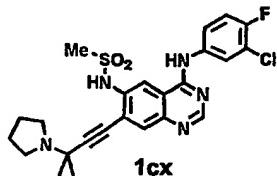
WO 02/066445

PCT/JP02/01575



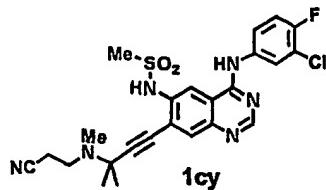
1cw: 収率 48% ; ¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.47 (s, 6H), 2.50-2.58 (m, 6H), 2.65-2.70 (m, 6H), 3.12 (s, 3H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.59 (br s, 1H), 10.10 (s, 1H).

<実施例 1 2 9 >



1cx: 収率 45% ; ¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 1.74 (br s, 4H), 2.76 (br s, 4H), 3.12 (s, 3H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.4, 7.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.09 (s, 1H).

15 <実施例 1 3 0 >



WO 02/066445

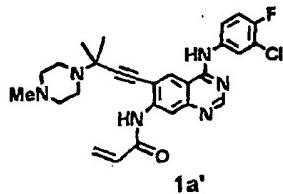
PCT/JP02/01575

1cy: 収率 42% ; ^1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.4, 7.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 10.09 (s, 1H).

5

<実施例 1 3 1 >

実施例 7 8 で合成した N^4 -(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-[3-メチル-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ブチニル]-4,7-キナゾリンジアミン (2a') を用い実施例 1 と同様な方法で化合物 1a'に変換した。粗生成物を 3 日間放置し、化合物 1a' (約 0.9 等量の DMF を含む) を針状結晶として得た (収率 20%)。



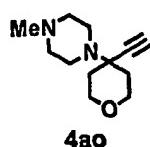
1a': ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.48 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 2.15 (br s, 4H), 2.68 (br s, 4H), 5.88 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 10.4, 17.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 2.5, 6.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

<実施例 1 3 2 >

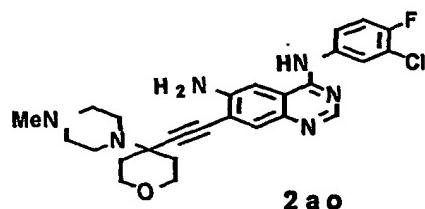
20 出発物質として、合成例 7 と同様な方法で 4-オキソテトラヒドロピランを用い合成した 4ao (収率 60%) と 7-ブロモ- N^4 -(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジアミンを用い、実施例 3 と同様な方法で、2ao および 1ao に変換した。

WO 02/066445

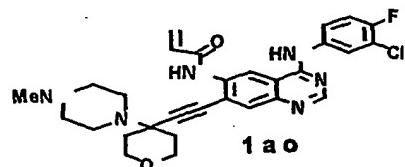
PCT/JP02/01575



4ao: 收率 60%; ^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.60–1.71 (m, 2H), 1.87–1.93 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.49 (br s, 4H), 2.67 (br s, 4H),
 5 3.64–3.74 (m, 2H), 3.90–3.96 (m, 2H).



2ao: 收率 定量的; ^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.53–1.65 (m, 2H), 2.04–2.12 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.64 (br s, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.41 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.20 (dd, $J = 6.8, 2.7$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).



1ao: 收率 31%; ^1H NMR (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.55 (m, 2H), 2.01 (m, 2H),
 5 2.15 (s, 3H), 2.36 (br s, 4H), 2.63 (br s, 4H), 3.61 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 5.84 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.20 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.96 (s,

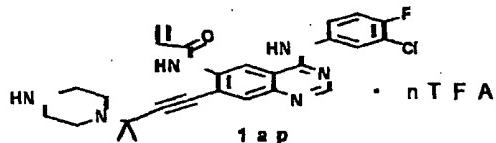
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

1H), 10.00 (s, 1H).

<実施例 133>

実施例 25 の方法で得られたアクリルアミド体 1z (300 mg, 1.46 mmol) 5 のジクロロメタン溶液 (4.5 mL) を 0°C~5°C に冷却後、トリフルオロ酢酸 (TFA) (4.5 mL) を加えた。そのまま 1.5 時間攪拌させた後、減圧下溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルで懸洗、濾取し、目的とする化合物 1ap · nTFA (50 mg)を得た。



10 1ap · nTFA : ¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.46 (s, 6H), 2.86 (br s, 4H), 3.14 (br s, 4H), 5.87 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.57 (br s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 10.53 (br s, 1H).

15

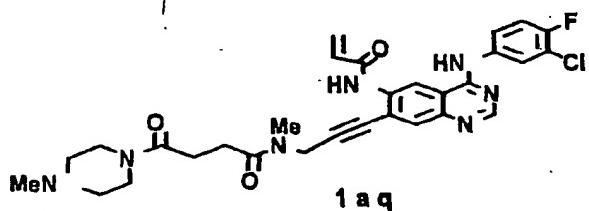
<実施例 134>

4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-酪酸 (0.69g, 10.0 mmol)、N-メチルプロパルギルアミン (2.00g, 10.0 mmol)、EDC (2.88 g, 15.0 mmol)、トリエチルアミン (2.1 mL, 15.0 mmol) のDMF 溶液 (30 mL) を室温で一晩攪拌 20 した。反応液に水 (40 mL) を加え生成物をジクロロメタン (40 mL × 3) で抽出した。抽出液を重曹水、飽和食塩水で洗浄、減圧下濃縮し、N-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-N-(2-プロピニル)-ブチルアミド (4aq) のDMF 溶液 (10.00g)を得た。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

この 4aq の DMF 溶液と 7-ブロモ-*N*⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジアミンを用い、実施例 3 と同様な方法で 1aq に変換した。



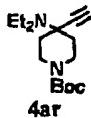
- 5 1aq: 収率 7%; ¹H NMR (300MHz, 354K, DMSO-d₆) δ ppm: 2.18 (s, 3H), 2.27 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 5.80 (dd, J = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1.5 Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 7.38 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H);
 10 LC-MS: m/z = 592 (M⁺ + 1).

<実施例 1 3 5 >

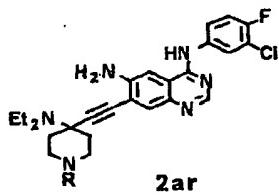
合成例 7 と同様な方法で 1,3-ジエトキシアセトンの代わりに *tert*-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレートを、また 1-メチルピペラジンの代わりにジエチルアミンを用い合成した 4ar (収率 97%) と 7-ブロモ-*N*⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジアミンを用い、実施例 3-1) と同様な方法を行うと 2ar (R = H) が得られた。これを氷冷下、ジクロロメタン中で 1 等量のジ-*tert*-ブチル ジカルボキシレート (Boc₂O) と 30 分間反応させ粗生成物をシリカゲルカラムクロマトにて精製し化合物 2ar (R = Boc; 通算収率 85%) を得た。この化合物 2ar (R = Boc) を実施例 3-2) の方法で 1ar' に導き、さらに実施例 1 4 2 記載の方法により 1ar に変換した。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

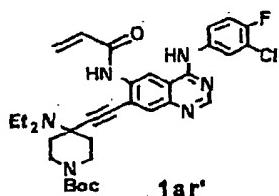


4ar: 收率 97% ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.44–1.69 (m, 2H), 1.80–2.00 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.67 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.96–3.19 (m, 2H), 3.77–4.09 (m, 2H).



5

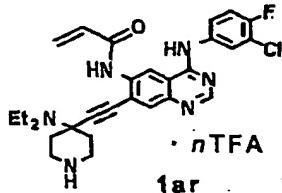
2ar ($R = \text{Boc}$): 收率 85%; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.65–1.81 (m, 2H), 1.91–2.11 (m, 2H), 2.78 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.07–3.27 (m, 2H), 3.83–4.09 (m, 2H), 4.47 (br s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.86 10 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.5, 6.4$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).



1ar': 收率 63%; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.04 (br t, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 2.02 (br d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.71 (br q, 4H), 3.12 (m, 2H), 3.82 (br d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 5.82 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.31 15 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 6.51 (dd, 10.2, 16.9 Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.19 (dd, $J = 2.6, 6.8$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.98 (br s, 2H).

WO 02/066445

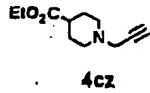
PCT/JP02/01575



1ar · nTFA: 収率 76% ($n = 3$ として); ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.29 (br s, 6H), 2.03-2.24 (m, 2H), 3.05-3.65 (m, 10H), 5.90 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 10.0, 17.0$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.16 (dd, $J = 2.3, 7.0$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.66-9.02 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.34 (s, 2H).

<実施例 136 >

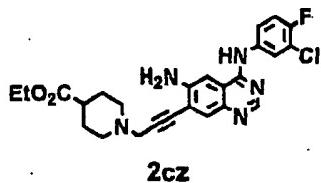
アセトニトリル中、プロパルギルアミンとイソニペコチン酸エチルを炭酸カリウム存在下、氷冷～室温で反応させて得られる化合物 4cz と 7-ブロモ- N^4 -(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジアミンを用い、実施例 3 と同様な方法で化合物 1-[3-[6-アミノ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-キナゾリニル]-2-プロピニル]-4-ピペリジンカルボン酸 エチルエステル (2cz) を得た(収率 73%)。化合物 2cz を実施例 66 と同様な方法で反応を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトに付して得られる固体をエタノール中で、約 3 等量の 2N 水酸化ナトリウム水溶液で室温 2 時間処理した後、中和すると沈殿物が生成した。生成物を濾取し、アセトニトリルで懸洗し、化合物 1cz を淡黄色固体として得た(収率 57%)。



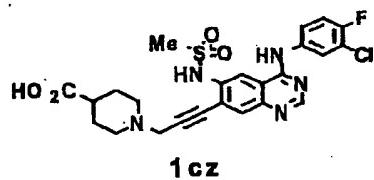
20 4cz: 収率 78%; ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.65-1.87 (m, 2H), 1.87-2.06 (m, 2H), 2.02-2.37 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 3.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H).

WO 02/066445

PCT/JP02/01575



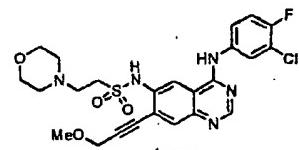
2cz: 収率 73%.



1cz: ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.46-1.67 (m, 2H), 1.76-1.91 (m, 2H), 2.16-2.39 (m, 3H), 2.80-2.94 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 7.46 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.11 (br d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.02 (br s, 1H).

<実施例 1 3 7 >

10 3-メトキシプロピンと 7-ブロモ-N⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,6-キナゾリンジアミンを用い、実施例3と同様な方法で、N⁴-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-メトキシ-1-プロピニル)キナゾリン-4,6-ジアミンに変換後、これを実施例7 5記載の方法【メタンスルホニルクロリドの代わりに 2-(4-モルホリノ)エタンスルホニルクロリドを使用】で化合物 1caa を合成した。



1caa: 収率 10%; ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.38-2.41 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.61-3.68 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 7.20 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H),

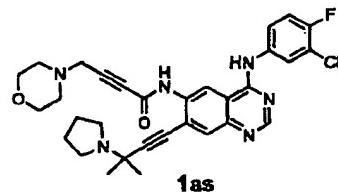
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

7.92-7.95 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.73 (s, 1H).

<実施例 138>

- 5 化合物 2t (実施例 20) を実施例 1 記載の方法 [アクリル酸の代わりに 4-(4-モルホリノ)-2-ブチノイック アシッドを使用] により 1as に変換した。



- 10 1as: 収率 17%; ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.47 (br s, 8H), 1.72 (br s, 6H), 2.11 (br s, 4H), 2.72 (br s, 6H), 7.45 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

- 15 <試験例 1 本発明のチロシンキナーゼ阻害剤の評価>

(1) E G F R チロシンキナーゼ阻害作用

- (方法) ヒト扁平上皮癌由来の A431 細胞株 (東北大学加齢医学研究所 医用細胞資源センターより供与) より部分的に精製された EGF 受容体を用い、 Linda J. Pike らのチロシンキナーゼ活性測定方法 (*Proceedings of the National Academy of Science of the U.S.A.*, 1982, 79, 1433) を改良して行った。詳しい方法は以下の通りである。

A431 細胞を牛胎児血清 (FBS) 10% を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 中で 37°C、5% 炭酸ガス下で培養し、この細胞を 10 mM

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

N-2-ハイドロキシエチルピペラジノ-N'-2-エタンスルホン酸 (Hepes) 緩衝液 (pH 7.4)、0.25 M サッカロース、0.1 mM EDTA を含む溶液中でホモジネート後、3000Gで5分間遠心分離し、更にその上清を100,000Gで30分間遠心分離を行い A431 細胞膜画分を得、これ

5 を酵素源である部分精製EGF受容体として測定に供した。

上記の A431 細胞膜画分 (10~15 μg)、30 mM Hepes 緩衝液 (pH 7.7)、2 mM MnCl₂、100 μM Na₃VO₄、およびジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した被検物質の反応混液 (終濃度 1% DMSO) に、100 ng の EGF を加えた後、合成基質アンジオテンシン I 10 I (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) 50 μg、アデノシン三リン酸 (γ -³²P - 標識体 37 KBq を含む) 最終濃度 10 μM を加えて反応を開始した。この時の容量は 60 μL である。

反応は氷中にて 30 分間行い、10 mg/mL 牛血清アルブミンを 6 μL と 20% トリクロロ酢酸 25 μL 加えて反応を停止し、そのまま氷中に 30 分間放置 15 した。

次に 5000G で 2 分間遠心した後、上清を 40 μL サンプリングして P81 ホスホセルロースペーパーに吸着させた。これを 0.75% リン酸水に 5 分間浸して洗浄する操作を 4 回繰り返した後ペーパーを取り出し、液体シンチレーションカウンターで ³²P のカウントを測定し、この値を A とした。

20 同時に被検物質を添加しない反応、被検物質および EGF 共に添加しない反応のカウントも測定し、それぞれ B、C とした。

これらの値から、チロシンキナーゼ阻害率は、下記の式により求められる。

$$\text{阻害率} (\%) = 100 - \{(A - C) / (B - C)\} \times 100$$

被検物質の添加濃度を変化させて得られた阻害率より IC₅₀ 値 (50% 阻害濃度) を算出した。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

表 1 1

化合物番号	IC ₅₀ nM	化合物番号	IC ₅₀ nM
1a	1.8	1bs	1.1
1b	1.3	1bt	5.0
1c	3.9	1bu	3.2
1d	3.5	1bv	1.5
1e	2.4	1bw	2.8
1f	2.4	1bx	3.4
1g	4.4	1by	>10
1h	3.3	1bz	2.2
1i	3.7	1baa	2.8
1j	3.2	1bab	5.6
1k	1.9	1bac	1.2
1l	1.8	1bad	4.0
1m	1.9	1bae	2.5
1n	2.1	1baf	3.3
1o	4.6	1bag	5.1
1p	<1	1bah	2.6
1q	2.6	1bai	1.8
1r	1.5	1baj	3.3
1s	2.9	1bak	>10
1t	2.6	1bal	3.2
1v	<1	1bam	3.3
1x	<1	1ban	2.6
1y	<1	1ca	7.7
1aa	1.7	1cb	<1
1ab	2.1	1cd	2.1
1ac	<1	1ce	<1
1ae	<1	1cg	2.1
1ba	1.1	1ch	2.6
1bb	1.3	1ci	1.9
1bc	1.6	1cj	2.7
1bd	3.0	1ck	<1
1be	8.0	1cl	6.7
1bf	0.82	1cm	5.2
1bg	>10	1cn	2.9
1bh	4.4	1co	10.3
1bi	1.0	1cp	3.1
1bj	2.9	1cq	2.1
1bk	2.1	1cr	3.4
1bl	2.2	1cs	5.3

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

表 11 のつづき

1bm	2.8	1ct	2.1
1bn	3.5	1cu	5.5
1bo	2.2	1cv	1.8
1bp	2.1	1cw	2.5
1bq	3.8	1cx	2.8
1br	5.7	1ap	2.4

(2) HER 2チロシンキナーゼ阻害作用

5 (方法)

細胞は 6 5 9 番目のバリンをグルタミン酸に置換することにより恒常に活性化した変異 c-erbB2 で形質転換した NIH3T3 マウス繊維芽細胞株（東北大学加齢医学研究所 医用細胞資源センターより供与）を用いた。以下 A 4 細胞と記す。この細胞株は 10% FBS 添加 DMEM/F12 混合培地（以下 complete medium）により 37°C, 5% CO₂, 95% Air にて plastic dish 中で培養維持した。

complete medium に懸濁した A4 細胞を 12 ウェルプレートに 3x10⁵/well 蒂き込み、confluent になった細胞を化合物とともに 2 時間 37°C で培養した。細胞を PBS で 1 回洗浄した後 lysis buffer (60 mM Tris (pH6.8), 2% SDS, 10% Glycerol, 5% beta-mercaptoethanol, 0.001% bromophenol blue) に再懸濁し、超音波処理したものを whole cell lysate として Western blot 法に用いた。

蛋白量 25 μg 分の whole cell lysate を 7.5% SDS-ポリアクリラミド電気泳動にかけた後 PVDF 膜に転写した。膜を Blocking した後、0.1% Tween20 添加トリス緩衝液中で抗ホスホチロシン マウスモノクローナル抗体と incubate し、次に HRP 標識抗マウス 2 次抗体で処理した。膜を化学発光試薬で処理し chemiluminescence をルミノ CCD カメラで撮影し電子媒体に記憶した。得られたリン酸化シグナルを Densitometer にて定量化し、化合物非添

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

加時のシグナルを 100 %コントロールとし、バックグラウンドシグナルを 0 %とし、化合物によるリン酸化阻害を %コントロールで評価した。

5

表 1 2

Compounds	% of control at 0.1 μ M	% of control at 1 μ M
1a	85	1
1f	61	31
1ap	74	24
1f	16	5
1ac	9	3

(3) *in vitro* 癌細胞増殖阻害作用

(方法)

各種ヒト癌細胞株に対する増殖阻害試験は XTT 法で行った。詳しい方法は以下の通りである。10%FBS 添加 RPMI1640 培地に懸濁した細胞を 96 ウェルプレートに 5,000/100 μ l / 1 well まきこむ。同時に薬剤を 3 倍公比で 100 μ M から 0.04 μ Mまで 8 種類に希釈した培地を 100 μ l/well まきこむ。低濃度で阻害活性が見られた化合物についてはさらに低い用量で試験を行った。その後 25 μ M の Phenazine methosulfate を添加した 1 mg/ml の XTT 試薬 (SIGMA 社製) を 50 μ l/well 加えてさらに約 4 時間 37 °C で培養し生細胞を呈色させ吸光光度計で OD 490 nm を比色定量した。

用量阻害曲線から IC₅₀ 値（細胞増殖を 50 %阻害する濃度）を算出し阻害活性の指標とした。

(4) *in vivo* 制癌効果

(方法)

Balb/c 雌ヌードマウス (Balb/cAJcl-nu マウス、日本クレア社、入荷時 5 週令) の背部皮下に PBS に懸濁したヒト類表皮癌細胞 A431 を 5x10⁶/100 μ l 移植し、7 日前後経過して移植腫瘍の平均体積がほぼ 100 mm³ となった時点での各群の平均腫瘍体積値が一定になるように 1 群 4 匹づつ群分けを行った。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

腫瘍体積値はキャリパーで長径と短径を測定し、[短径 \times 長径 \div 2]=腫瘍体積[mm³]とした。群分けを行った日から14日間連日薬剤を1日1回強制経口投与し、対照群のマウスには薬物を与えなかった。投与開始日の腫瘍体積値を1とした相対腫瘍増殖率を対照群と薬剤処理群で算出した。制癌効果%
 5 of control = (薬剤処理群の最終日の相対腫瘍増殖率 - 1) / (対照群の最終日の相対腫瘍増殖率 - 1) \times 100

(結果)
 化合物1a、化合物1f及び化合物1a・2TsOHは用量依存的な抗癌効果を示した。これらの結果から、本発明化合物が抗癌剤として有用であることが
 10 明らかとなった。

表13 A431腫瘍に対する抗癌効果

薬剤	投与量 [mg/kg]	相対腫瘍増殖率	% of control
対照	—	9.40	100
化合物1a	0.3	6.47	65.1
化合物1a	1	4.93	46.8
化合物1a	3	2.70	20.3

表14 A431腫瘍に対する抗癌効果

薬剤	投与量 [mg/kg]	相対腫瘍増殖率	% of control
対照	—	5.76	100
化合物1f	1	5.63	97.2
化合物1f	10	1.09	1.8
化合物 1a・2TsOH	1	2.95	41.0

(5) 変異原性試験
 15 (評価方法)
 化合物1aおよび1A(特表2000-508657号公報 実施例24記載化合物*)の突然変異誘発性を検討するため、ネズミチフス菌 TA100、TA98、TA2637および大腸菌 WP2uvrAを用いて復帰突然変異試験(プレインキュベーション法)

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

を実施した。各化合物を 50 (化合物 1A については 78.1) ~5000 μ g / プレートの用量範囲でラット肝由来 S 9 m i x の共存下および非共存下で 37°C、20 分間前処理した後、軟寒天とともに最少グルコース寒天培地上に重層した。 37°Cで約 48 時間培養した後、プレート上に出現した復帰変異コロニー数を計測した。処理プレートにおける復帰変異コロニー数が用量依存的に増加し、溶媒対照値の 2 倍以上となった場合を陽性と判定した。

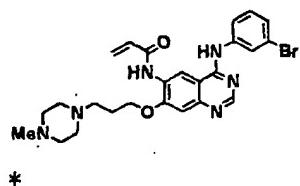
5

(結果)

化合物 1a は、いずれの菌株においても溶媒対照値の 2 倍を超える復帰変異コロニーの増加を誘発しなかった。一方、化合物 1A は、TA98 および TA2637 10において、代謝活性化の有無に関わらず、溶媒対照値の 2 倍を超える復帰変異コロニー数の明らかな増加を誘発した。

10

以上の結果から、化合物 1a は変異原性陰性、化合物 1A は変異原性陽性と結論した。



15

1A

産業上の利用可能性

本発明の化合物 (I) は、強いチロシンキナーゼ阻害活性（癌細胞増殖抑制作用）を有するため、抗癌剤並びに動脈硬化に基づく疾患及び乾癬に対する治療及び／又は予防剤として用いることができる。

20

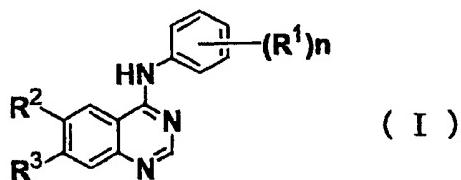
本出願は、日本で出願された特願 2001-45827 および特願 2001-353525 を基礎としておりそれらの内容は本明細書に全て包含されるものである。

WO 02/066445

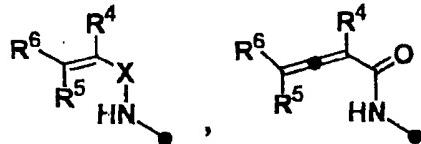
PCT/JP02/01575

請求の範囲

(1) 下記一般式 (I)



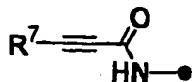
- 5 [式中、nは0～3の整数を表し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、C₁～C₅アルキル基、C₁～C₅アルコキシ基、-S(O)_fR¹³ (式中、fは0～2の整数を表し、R¹³はC₁～C₅アルキル基を表す。)、-NR¹⁴R¹⁵ (式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素原子、C₁～C₅アルキル基、C₁～C₅アルカノイル基又はC₁～C₅アルキルスルホニル基を表す。)、C₂～C₅アルケニル基、C₂～C₅アルキニル基又はC₁～C₅アルカノイル基を表し、
- 10 R²、R³のいずれか一方は、
R²⁷SO₂NH- (式中、R²⁷はモルホリノ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表す。)、(R²⁸SO₂)₂N- (式中、R²⁸はモルホリノ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表す。)、C₁～C₅アルコキシ基、CH₃COCH₂CONH-、CH₃SCH₂CH₂CONH-、NCCH₂CONH-、



- (式中、Xは-C(O)-又は-SO₂-を表し、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、モルホリノ基、4-C₁～C₅アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ(C₁～C₅アルキル)アミノ基で置換されていても良いC₁～C₅アルキル基を表す。)、又は、

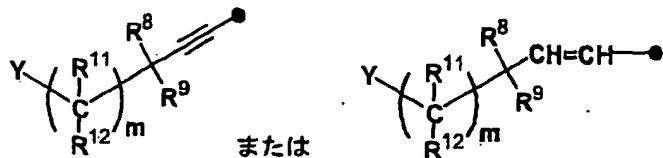
WO 02/066445

PCT/JP02/01575



(式中、 R^7 は水素原子、ハロゲン原子、モルホリノ基、 $4-C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ($C_1 \sim C_5$ アルキル)アミノ基で置換されても良い $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)を表し、

5 R^2 、 R^3 の残りの一方が、



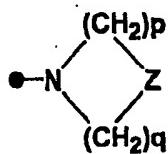
(式中、 R^8 、 R^9 はそれぞれ独立して、a) 水素原子、b) ヒドロキシ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表わすか、c) R^8 と R^9 が一緒になって $C=O$ を表わすか、又はd) R^8 と R^9 が一緒になって環を形成し、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{10}-$ (式中、 R^{10} は水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。)を介していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレンを表し、mは0～3の整数を表し、 R^{11} 、 R^{12} はそれぞれ独立して水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、

Yは、水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイ15ルオキシ基、 $-N(R^{16})-(CO)u-(CR^{17}R^{18})v-(CO)j-R^{19}$ (式中、 R^{16} は、a)水素原子、又はb)シアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていても良い $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 R^{17} 、 R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、uおよびjは0又は1を表し、vは1～5の整数を表し、 R^{19} は、水素原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、
20 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、モルホリノ基、 $4-C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イル又はジ($C_1 \sim C_5$ アルキル)アミノを表す。

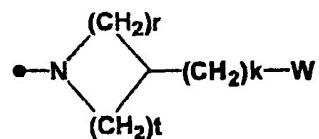
ただし、①uおよびjが同時に0を表わす場合にはvは2～5の整数を表し、② R^{19} がシアノ基を表わす場合にはjは0を表す。),

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

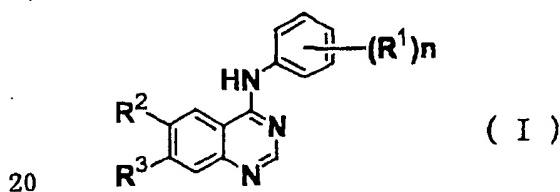


{式中、pおよびqはそれぞれ独立して2又は3を表し、Zは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$
-（式中、gは0～2の整数を表す。）、カルボニル基又は $-\text{NR}^{20}-$ （式中、
R²⁰はa）水素原子、b）C₁～C₅アルキルスルホニル基、c）C₁～C₅アル
5 カノイル基、d）C₁～C₅アルコキシカルボニル基、又はe）シアノ基、もし
くはC₁～C₅アルコキシ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表
す。）を表す。}、又は、



{式中、rおよびtはそれぞれ独立して1～3の整数を表し、kは0又は1を表
10 し、Wは水素原子、ヒドロキシ基、C₁～C₅アルコキシ基、C₁～C₅アルカノ
イリオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、ジ（C₁～C₅アルキル）アミノ基、
モルホリノ基、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-C₁～C₅
アルキルピペラジン-1-イル又はCONR²¹R²²（式中、R²¹、R²²はそれ
ぞれ独立して、水素原子又はC₁～C₅アルキル基を表す。）を表す。}を表す。]
15 で表されるキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和
物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアス
テレオマー混合物。

(2) 下記一般式 (I)



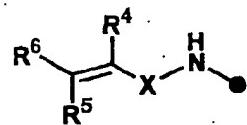
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

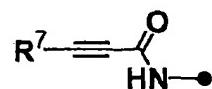
[式中、nは1又は2の整数を表し、R¹はハロゲン原子、シアノ基、C₁～C₅アルキル基、C₁～C₅アルコキシ基、-S(O)_fR¹³（式中、fは0～2の整数を表し、R¹³はC₁～C₅アルキル基を表す。）、-NR¹⁴R¹⁵（式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素原子、C₁～C₅アルキル基、C₁～C₅アルカノイル基又はC₁～C₅アルキルスルホニル基を表す。）、又はC₂～C₅アルキニル基を表し、

R²、R³のいずれか一方は、

R²⁷SO₂NH-（式中、R²⁷はモルホリノ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表す。）、(R²⁸SO₂)₂N-（式中、R²⁸はモルホリノ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表す。）、C₁～C₅アルコキシ基、CH₃COCH₂CONH-、CH₃SCH₂CH₂CONH-、NCCH₂CONH-、



(式中、Xは-C(O)-又はSO₂-を表し、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、モルホリノ基、4-C₁～C₅アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ(C₁～C₅アルキル)アミノ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表す。）、又は、



(式中、R⁷はC₁～C₅アルキル基を表す。）を表し、

R²、R³の残りの一方が、

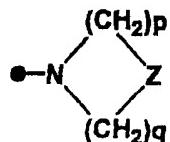
20

{式中、R⁸、R⁹はそれぞれ独立して、a) 水素原子、b) C₁～C₅アルコキ

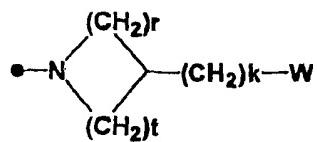
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

シ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、mは0～3の整数を表し、 R^{11} 、 R^{12} はそれぞれ独立して水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、Yは、水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルオキシ基、 $-N(R^{16})-(CO)u-(CR^{17}R^{18})v-(CO)j-R^{19}$ （式中、 R^{16} は、水素原子、又はシアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 R^{17} 、 R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子又は $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、uおよびjは0又は1を表し、vは1～5の整数を表し、 R^{19} は、水素原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、モルホリノ基、 $4-C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イ10ル又はジ（ $C_1 \sim C_5$ アルキル）アミノを表すが、①uおよびjが同時に0を表わす場合にはvは2～5の整数を表し、② R^{19} がシアノ基を表す場合にはjは0を表す。）、



{式中、pおよびqはそれぞれ独立して2もしくは3の整数を表し、Zは-O-、15カルボニル基又はNR²⁰（式中、R²⁰は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキカルボニル基、又はシアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。）を表す。}；又は、



20 {式中、rおよびtはそれぞれ独立して1～3の整数を表し、kは0又は1を表し、Wは水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、ジ（ $C_1 \sim C_5$ アルキル）アミノ基、

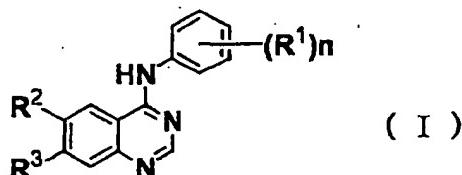
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

モルホリノ基、又はCONR²¹R²²（式中、R²¹、R²²はそれぞれ独立して、水素原子又はC₁～C₅アルキル基を表す。）を表す。}を表す。】で表される請求項1記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアス

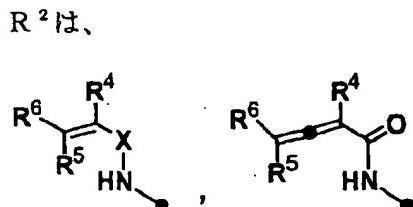
5 テレオマー混合物。

(3) 下記一般式 (I)



[式中、nは0～3の整数を表し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁～C₅アルキル基、C₁～C₅アルコキシ基、-S(O)_fR¹³（式中、fは0～2の整数を表し、R¹³はC₁～C₅アルキル基を表す。）、-NR¹⁴R¹⁵（式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素原子、C₁～C₅アルキル基、C₁～C₅アルカノイル基又はC₁～C₅アルキルスルホニル基を表す。）、C₂～C₅アルケニル基、C₂～C₅アルキニル基又はC₁～C₅アルカノイル基を表し、

15 R²は、



(式中、Xは-C(O)-又は-SO₂-を表し、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又はハロゲン原子、モルホリノ基、4-C₁～C₅アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ(C₁～C₅アルキル)アミノで置換されていても良いC₁～C₅アルキル基を表す。)、又は、

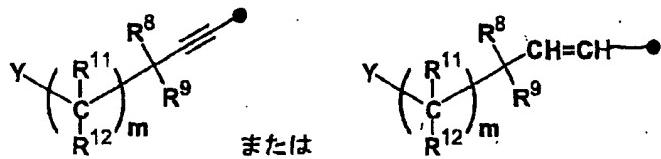
WO 02/066445

PCT/JP02/01575



(式中、R⁷はハロゲン原子、モルホリノ基、4-C₁～C₅アルキルピペラジン-1-イルもしくはジ(C₁～C₅アルキル)アミノ基で置換されていても良いC₁～C₅アルキル基を表す。)を表し、

5 R³が、

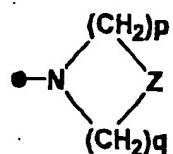


{式中、R⁸、R⁹はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基もしくはC₁～C₅アルコキシ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表わすか、R⁸とR⁹が一緒になってC=Oを表すか、又はR⁸とR⁹が一緒になって環を形成し、
 10 -O-、-S-、-NR¹⁰- (式中、R¹⁰は水素原子又はC₁～C₅アルキル基を表す。)を介していてもよいC₃～C₈のシクロアルキレンを表し、mは0～3の整数を表し、R¹¹、R¹²はそれぞれ独立して水素原子又はC₁～C₅アルキル基を表し、

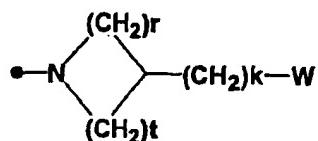
Yは、水素原子、ヒドロキシ基、C₁～C₅アルコキシ基、C₁～C₅アルカノイ
 15 ルオキシ基、-N(R¹⁶)-(CO)u-(CR¹⁷R¹⁸)v-(CO)j-R¹⁹ (式中、
 R¹⁶は、水素原子、又はシアノ基もしくはC₁～C₅アルキコキシ基で置換され
 ていても良いC₁～C₅アルキル基を表し、R¹⁷、R¹⁸はそれぞれ独立して、水
 素原子又はC₁～C₅アルキル基を表し、uおよびjは0又は1を表し、vは1
 ～5の整数を表し、R¹⁹は、水素原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、
 20 C₁～C₅アルコキシ基、モルホリノ基、4-C₁～C₅アルキルピペラジン-1-
 イル又はジ(C₁～C₅アルキル)アミノ基を表す。ただし、①uおよびjが
 同時に0を表す場合にはvは2～5の整数を表し、②R¹⁹がシアノ基を表す場合
 にはjは0を表す。}、

WO 02/066445

PCT/JP02/01575



{式中、 p および q はそれぞれ独立して2又は3を表し、 Z は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})$
- (式中、 g は0~2の整数を表す。)、カルボニル基又は $-\text{NR}^{20}-$ (式中、
R²⁰は水素原子、またはシアノ基もしくはC₁~C₆アルコキシ基で置換されて
5 いてもよいC₁~C₅アルキル基を表す。) を表す。}、又は、



{式中、 r および t はそれぞれ独立して1~3の整数を表し、 k は0又は1を表
し、 W は水素原子、ヒドロキシ基、C₁~C₆アルコキシ基、C₁~C₅アルカノ
イルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、ジ(C₁~C₅アルキル)アミノ基、
10 モルホリノ基、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-C₁~C₅
アルキルピペラジン-1-イル又は $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ (式中、R²¹、R²²はそ
れぞれ独立して、水素原子又はC₁~C₅アルキル基を表す。) を表す。}を表
す。]で表される請求項1または2に記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学
的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もし
15 くはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(4) 一般式(I)において、nは1または2を表し、
R¹は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁~C₅アルキル基、C₁~C₅アルコキシ
基、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ (式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素原子、C₁
20 ~C₅アルキル基、C₁~C₅アルカノイル基又はC₁~C₅アルキルスルホニル
基を表す。)、C₂~C₅アルキニル基又はC₁~C₅アルカノイル基を表すことを
特徴とする請求項1から3のいずれか1項に記載のキナゾリン誘導体もしくはそ

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

の薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(5) 一般式 (I) において、n は 1 または 2 を表し、

5 R¹ は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁～C₅アルキル基、C₁～C₅アルコキシ基、-NR¹⁴R¹⁵ (式中、R¹⁴ および R¹⁵ は C₁～C₅アルキル基を表す。)、C₂～C₅アルキニル基又は C₁～C₅アルカノイル基を表すことを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラ
10 セミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(6) 一般式 (I) において、n は 2 を表し、

R¹ がハロゲン原子を表すことを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオ
15 マー混合物。

(7) 一般式 (I) において、n は 1 を表し、

20 R¹ は、C₁～C₅アルコキシ基、C₂～C₅アルキニル基又は C₁～C₅アルカノイル基を表すことを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(8) 一般式 (I) において、

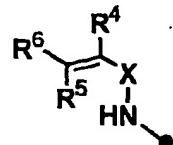
25 R²、R³ のいずれか一方は、

R²⁷SO₂NH- (式中、R²⁷ はモルホリノ基で置換されていてもよい C₁～C

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

R^5 アルキル基を表す。)、 $(\text{R}^{28}\text{SO}_2)_2\text{N}-$ (式中、 R^{28} は $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基を表す。)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルコキシ基、 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CONH}-$ 、 CH_3SCH_2 、 $\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $\text{NCCH}_2\text{CONH}-$ 、



5 (式中、 X は $-\text{C}(\text{O})-$ 又は SO_2- を表し、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基を表す。)、又は、



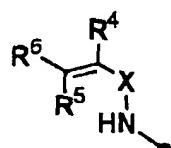
(式中、 R^7 はモルホリノ基で置換されていても良い $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基を表す。)を表し、

10 R^2 、 R^3 の残りの一方は請求項1から3のいずれかに記載の置換基を表すことを特徴とする請求項1から3のいずれか1項に記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

15 (9) 一般式(I)において、

R^2 、 R^3 のいずれか一方は、

$\text{R}^{27}\text{SO}_2\text{NH}-$ (式中、 R^{27} は $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基を表す。)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルコキシ基、又は



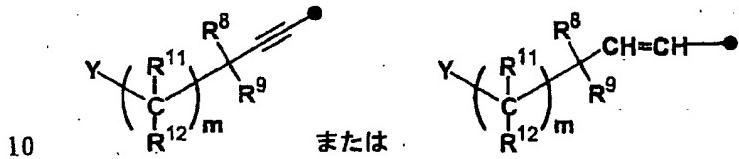
20 (式中、 X は $-\text{C}(\text{O})-$ を表し、 R^4 、 R^5 および R^6 は水素原子を表す。)を表し、

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

R²、R³の残りの一方は請求項1から3のいずれかにR²、R³の残りの一方として記載の置換基を表すことを特徴とする請求項1から3のいずれか1項に記載のキナゾリン誘導体もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(10) 一般式(I)において、R²、R³のいずれか一方は請求項1から3のいずれか1項にR²、R³のいずれか一方として記載された置換基を表し、R²、R³の残りの一方が、



10

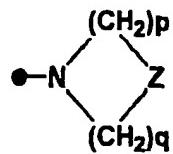
[式中、R⁸、R⁹はそれぞれ独立して、a) 水素原子、b) C₁～C₅アルコキシ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表わすか、又はd) R⁸とR⁹が一緒になって環を形成し、-O-、-NR¹⁰- (式中、R¹⁰は水素原子を表す。)を介していてもよいC₃～C₈のシクロアルキレンを表し、

15 mは0または1を表し、R¹¹、R¹²は水素原子を表し、

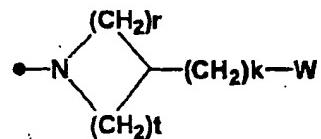
Yは、C₁～C₅アルコキシ基、-N(R¹⁶)-(CO)u-(CR¹⁷R¹⁸)v-(CO)j-R¹⁹ (式中、R¹⁶は、a) 水素原子、又はb) C₁～C₅アルコキシ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表し、R¹⁷、R¹⁸はそれぞれ独立して、水素原子を表し、uおよびjは0又は1を表し、vは2を表し、R¹⁹は、水素原子、シアノ基、C₁～C₅アルコキシ基、モルホリノ基、4-C₁～C₅アルキルピペラジン-1-イル又はジ(C₁～C₅アルキル)アミノ基を表す。ただし、①uおよびjが同時に0を表わす場合にはvは2を表し、②R¹⁹がシアノ基を表す場合、jは0を表す。],

WO 02/066445

PCT/JP02/01575



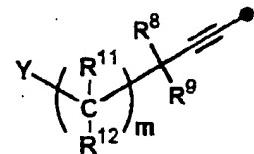
{式中、pおよびqはそれぞれ独立して2もしくは3の整数を表し、Zは-〇-又は-NR²⁰-（式中、R²⁰はa）水素原子、b) C₁～C₅アルキルスルホニル基、c) C₁～C₅アルカノイル基、d) C₁～C₅アルコキシカルボニル基、又はe)シアノ基もしくはC₁～C₅アルコキシ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表す。}、又は、



{式中、rおよびtはそれぞれ独立して1または2を表し、kは0を表し、10 Wは水素原子、ヒドロキシ基、C₁～C₅アルコキシ基、C₁～C₅アルカノイルオキシ基、カルボキシル基を表す。}を表す。]で表されることを特徴とする請求項8または9のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

15

(11) 一般式(I)において、R²、R³のいずれか一方は請求項1から3のいずれか1項にR²、R³のいずれか一方として記載された置換基を表し、R²、R³の残りの一方が、



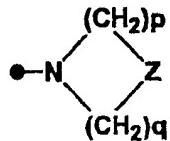
20 [式中、R⁸、R⁹はそれぞれ独立して、a) 水素原子、b) C₁～C₅アルコキシ

WO 02/066445

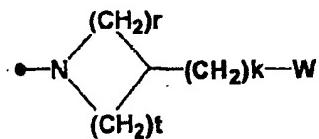
PCT/JP02/01575

基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表わすか、又はd) R^8 と R^9 が一緒になって環を形成し、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ （式中、 R^{10} は水素原子を表す。）を介していてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレンを表し、 m は0または1を表し、 R^{11} 、 R^{12} は水素原子を表し、

- 5 Yは、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $-N(R^{16})-(CO)u-(CR^{17}R^{18})v-(CO)j-R^{19}$ （式中、 R^{16} は、a) 水素原子、又はb) $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていても良い $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表し、 R^{17} 、 R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子を表し、 u および j は0又は1を表し、 v は2を表し、 R^{19} は、水素原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、モルホリノ基、4- $C_1 \sim C_5$ アルキルピペラジン-1-イル又はジ（ $C_1 \sim C_5$ アルキル）アミノ基を表す。
10 ただし、① u および j が同時に0を表す場合には v は2を表し、② R^{19} がシアノ基を表す場合、 j は0を表す。）。



- 15 (式中、 p および q はそれぞれ独立して2もしくは3の整数を表し、
Zは $-O-$ 又は $-NR^{20}-$ （式中、 R^{20} はa) 水素原子、b) $C_1 \sim C_5$ アルキルスルホニル基、c) $C_1 \sim C_5$ アルカノイル基、d) $C_1 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基、又はe) シアノ基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基を表す。）を表す。）、又は、



- 20 (式中、 r および t はそれぞれ独立して1または2を表し、
 k は0を表し、
Wは水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルカノイル

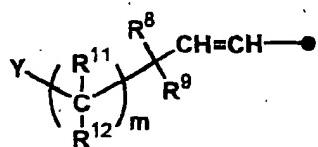
WO 02/066445

PCT/JP02/01575

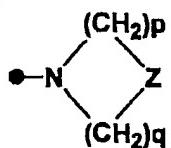
オキシ基、カルボキシル基を表す。) を表す。]で表されることを特徴とする請求項 8 または 9 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

5

(12) 一般式 (I) において、R²、R³のいずれか一方は請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に R²、R³のいずれか一方として記載された置換基を表し、R²、R³の残りの一方が、



- 10 [式中、R⁸、R⁹はそれぞれ独立して、a) 水素原子、b) C₁～C₅アルコキシ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表し、mは1を表し、R¹¹、R¹²は水素原子を表し、Yは、

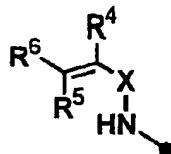


- 15 {式中、p および q は 2 を表し、Zは-NR²⁰- (式中、R²⁰はシアノ基もしくはC₁～C₅アルコキシ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表す。) を表す。]で表されることを特徴とする請求項 8 または 9 に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

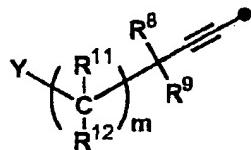
(13) 一般式 (I) において、n は 2 を表し、R¹はハロゲン原子を表し、R

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

²は

(式中、Xは-C(O)-を表し、R⁴、R⁵およびR⁶は水素原子を表す。)を表し、

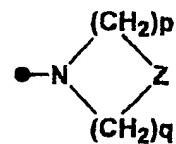
5 R³は

[式中、R⁸、R⁹はC₁～C₅アルコキシ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表し、mは0を表し、

Yは、-N(R¹⁶)-(CO)u-(CR¹⁷R¹⁸)v-(CO)j-R¹⁹

10 {式中、R¹⁶は、C₁～C₅アルコキシ基で置換されていても良いC₁～C₅アルキル基を表し、R¹⁷、R¹⁸は水素原子を表し、uおよびjは0を表し、vは2を表し、R¹⁹は、ジ(C₁～C₅アルキル)アミノ基を表す。ただし、①uおよびjが同時に0を表わす場合にはvは2を表し、②R¹⁹がシアノ基を表す場合、jは0を表す。}、又は

15



(式中、pおよびqは2を表し、

Zは-NR²⁰- (式中、R²⁰はC₁～C₅アルコキシ基で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル基を表す。)を表す。]で表されることを特徴とする請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される

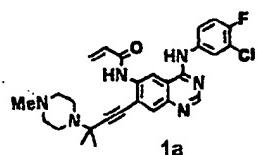
20 塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

はそれらのジアステレオマー混合物。

(14) 下記式 (1a)

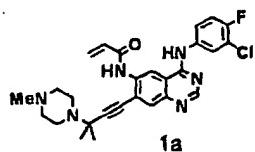


5 で表される請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(15) 薬学的に許容される塩が、トシリ酸の塩である請求項 1/4 記載の化合物。

10

(16) 下記式 (1a)



で表される化合物のトシリ酸の塩の結晶。

15 (17) 粉末X線回折パターンにおいて下記に示す特徴的吸収ピーク (2θ) のうちのいずれか 1、いずれか 2、いずれか 3、いずれか 4、いずれか 5、いずれか 6、又は、すべてのピークを有する請求項 1/6 記載の結晶。

特徴的ピーク (2θ、±0.2°)

3. 3°、6. 6°、7. 5°、9. 4°、13. 9°、17. 4°、

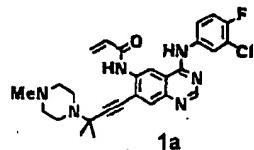
20 19. 1°

(18) 水和物が 1/2 水和物である請求項 1/4 記載の化合物。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

(19) 下記式 (1a)



で表される化合物の 1 / 2 水和物の結晶。

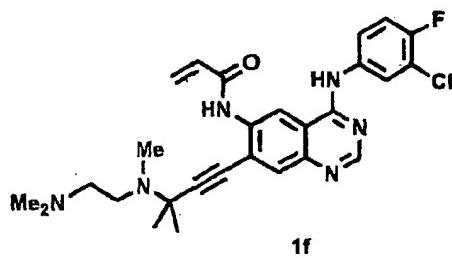
5

(20) 粉末X線回折パターンにおいて下記に示す特徴的吸収ピーク (2θ) のうちのいずれか 1、いずれか 2、いずれか 3、いずれか 4、いずれか 5、いずれか 6、又は、すべてのピークを有する請求項 19 記載の結晶。

特徴的ピーク (2θ, ±0.2°)

10 7. 1°, 10. 6°, 11. 9°, 12. 2°, 13. 8°, 17. 3°,
18. 4°

(21) 下記式 (1f)



15 で表される請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、それらの水和物もしくは溶媒和物、それらの光学活性体もしくはラセミ体又はそれらのジアステレオマー混合物。

(22) 請求項 1 から 20 のいずれか 1 項に記載の化合物及び薬学的に許容され
20 る担体を含んでなる医薬組成物。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

(23) 請求項1から20のいずれか1項に記載の化合物を有効成分とするチロシン特異的プロテインキナーゼ阻害剤。

5 (24) チロシン特異的プロテインキナーゼが、EGF受容体チロシン特異的プロテインキナーゼである請求項23記載の阻害剤。

10 (25) チロシン特異的プロテインキナーゼが、EGF受容体チロシン特異的プロテインキナーゼ及びHER2チロシン特異的プロテインキナーゼである請求項23記載の阻害剤。

(26) 請求項1から20のいずれか1項に記載の化合物を有効成分とするチロシン特異的プロテインキナーゼの活性の亢進に起因する疾患に対する治療及び／又は予防薬。

15

(27) 抗癌剤並びに動脈硬化に基づく疾患及び乾癬に対する治療及び／又は予防のための請求項26記載の治療及び／又は予防薬。

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

1a・1/2H₂O A型結晶体 各種晶析溶媒のXRDチャート

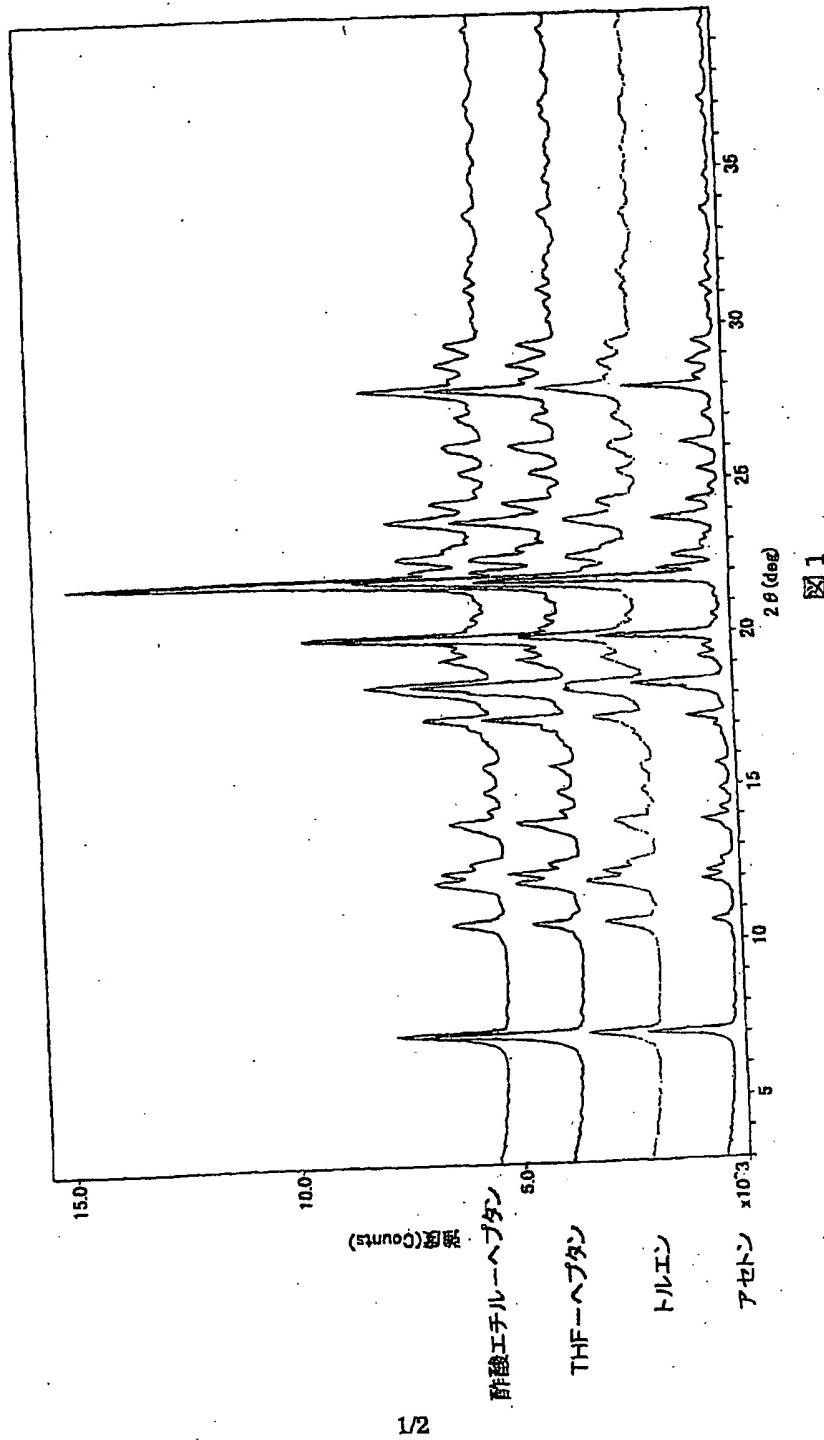


図 1

WO 02/066445

PCT/JP02/01575

1a·2TsOH A型結晶体 各種晶析溶媒のXRDチャート

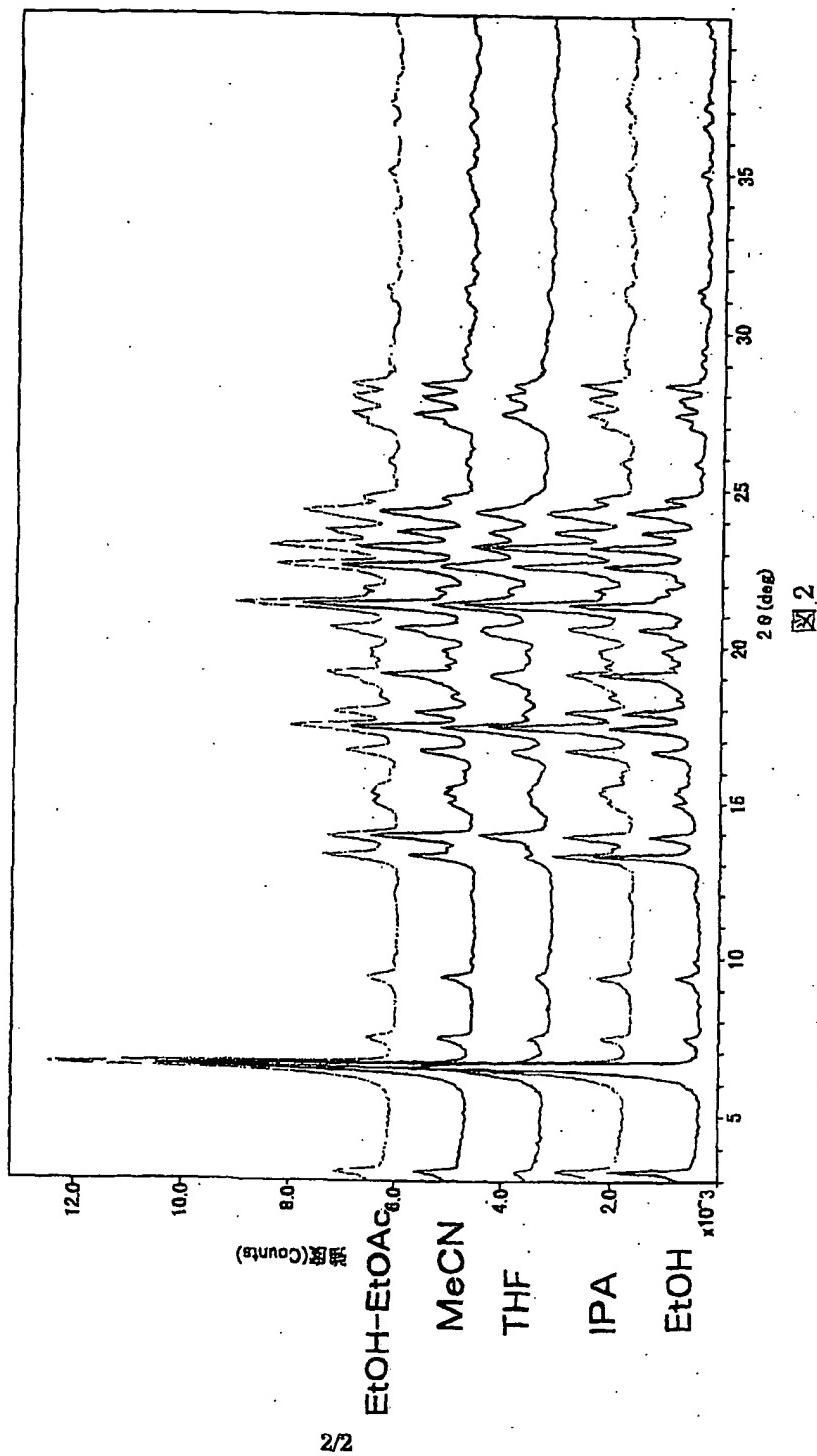


図 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' C07D239/94, 401/06, 401/12, 405/06, A61K31/517, 31/5377,
31/551, A61P43/00, 35/00, 9/10, 17/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07D239/94, 401/06, 401/12, 405/06, A61K31/517, 31/5377,
31/551

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 10-152477 A (Pfizer Inc.), 06 June, 1998 (09.06.98), Claims & EP 837063 A	1-27

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 15 May, 2002 (15.05.02)	Date of mailing of the international search report 28 May, 2002 (28.05.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP02/01575							
<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. C1' C07D 239/94, 401/06, 401/12, 405/06, A61K 31/517, 31/5377, 31/551, A61P 43/00, 35/00, 9/10, 17/06</p>									
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. C1' C07D 239/94, 401/06, 401/12, 405/06, A61K 31/517, 31/5377, 31/551</p>									
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>									
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)</p>									
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>J P 10-152477 A (フアイザー・インコーポレイテッド) 1998.06.09, 特許請求の範囲 & EP 837063 A</td> <td>1-27</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X	J P 10-152477 A (フアイザー・インコーポレイテッド) 1998.06.09, 特許請求の範囲 & EP 837063 A	1-27
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号							
X	J P 10-152477 A (フアイザー・インコーポレイテッド) 1998.06.09, 特許請求の範囲 & EP 837063 A	1-27							
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。							
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>									
国際調査を完了した日 15.05.02		国際調査報告の発送日 28.05.02							
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 4P 8615 電話番号 03-3581-1101 内線 3492							

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)